

⑫ 公表特許公報 (A)

平2-502723

⑬ 公表 平成2年(1990)8月30日

⑤ Int. Cl.⁵
C 07 D 223/16
A 61 K 31/55

識別記号 C
AAH
AAK

序内整理番号
8413-4C
7375-4C
※

審査請求 未請求
予備審査請求 有

部門(区分) 3 (2)

(全 24 頁)

⑭ 発明の名称 置換ベンゾアゼピン、それらの製法およびそれらを含有する医薬組成物

⑮ 特願 昭63-503399

⑯ 翻訳文提出日 平1(1989)9月26日

⑭ ⑮ 出願 昭63(1988)3月24日

⑭ 国際出願 PCT/US88/00899

⑭ 国際公開番号 WO88/07526

⑭ 国際公開日 昭63(1988)10月6日

優先権主張 ⑭ 1987年3月27日 ⑮ 米国(U S)⑭ 032,135

⑭ 発明者 バーガー、ジョエル・ジー アメリカ合衆国ニュージャージー州07009、セダー・グローブ、ウエスト・リンズリー・ロード 50

⑭ 出願人 シエリング・コーポレーション アメリカ合衆国ニュージャージー州07033、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロード 2000

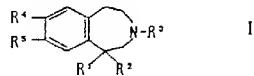
⑭ 代理人 弁理士 湯浅 恒三 外4名

⑭ 指定国 A T(広域特許), A U, B E(広域特許), C H(広域特許), D E(広域特許), D K, F I, F R(広域特許), G B(広域特許), H U, I T(広域特許), J P, K R, L U(広域特許), N L(広域特許), N O, S E(広域特許), U S

最終頁に統く

請求の範囲

1. 構造式Iの化合物



(式中、

R¹は-XR⁶, -CHR⁷R⁸, シクロアルキル, シクロアルケニル, -H, -CN, -(CO)OR⁹, -OC(O)R⁹,

-O(CO)N(R⁹)₂, -C≡CR⁹, -(CO)N(R⁹)₂,

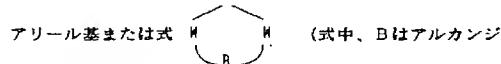
-(CH₂)_n



イミダゾリルまたはピロリルを表わし;

R²は-H(ただし、R³はHではない)、-OH(ただしR³は-OHまたは-SHではない)またはアルコキシを表わし;

さらに、R¹とR²は一緒になってカルボニル酸素、=CH-

イルを表わし、そしてWは-O-, -S-または-CH₂-を表

わす)であってもよく;

R³はH, アルキル, アリルまたはシクロアロビルメチルを表わし;

R⁴はH, ハロ, アルキル, ハロアルキルまたはアルコキシを表わし;

R⁵は-OR¹⁰, -N(R⁹)₂または-O-C(R⁹)₂, 'OCOR¹⁰を表わし;

R⁶は-H, アリール, ヘテロアリール, ナフチル, アラルキル, ヘテロアリールアルキル, アルキル, シクロアルキル, シクロアルケニル, ハロアルキル, アルケニル, アルキニル, シクロアルキルアルキル, シクロアルケニルアルキル, アルコキシアルキルまたは-(CH₂)_nR¹¹を表わし;

R⁷は-Hまたはアルキルであり;

R⁸はシクロアルキル, シクロアルケニル, シクロアルキルアルキル, シクロアルケニルアルキル, アラルケニル, アラルキニル, ヘテロアリール, ヘテロアリールアルキル, アルケニル, アルキニル, ハロアルキル, アルコキシアルキルまたは-(CH₂)_nR¹²を表わし;

R⁹はそれぞれ独立にH, アルキル, アルコキシ, アルコキシアルキル, アラルキルまたはアリールを表わし;

R¹⁰はH, -COR⁹または-CO-N(R⁹)₂を表わし;

R¹¹は-(CO)OR⁹, -COR⁹, -(CO)N(R⁹)₂,

-CN, -O(CO)N(R⁹)₂, -O(CO)R⁹, -N(R⁹)₂,

-OR⁹または-SR⁹を表わし(ただし、R¹¹はnが1であるとき、-N(R⁹)₂, -OR⁹または-SR⁹ではない);

特表平2-502723 (2)

R^{12} は $-(CO)R^8,-COR^8,-(CO)N(R^8)_2,-CN,$
 $-O(CO)N(R^8)_2,-O(CO)R^8,-N(R^8)_2,-OR^8$ 、または
 $-SR^8$ を表わし；

R^9 はアルキル、アラルキルまたはアリールを表わし；

X は $-O-, -S-,$ または $-N(R^8)-$ を表わし；

m は0または1を表わし；

n は1～4の整数を表わし；

Y はNまたはCHを表わし；

Zは CH_2 (ただし、YがCHではない場合)または NR^9 を表わし；そして

pおよびqはそれぞれ独立に整数1～3を表わす(pとqの和は1～5でありそして、YがNでありかつZが NR^9 であるときpとqはともに1を表わさない)またはその薬学的に受容される塩類。

2. R^1 が $-XR^8,-CHR^8R^8$ 、シクロアルキルまたはシクロアルケニル(ここで、Xは $-O-$ または $-S-$ を表わし； R^8 は $-H$ 、フェニル、置換フェニル、アラルキル、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルまたはアルコキシアルキルを表わし； R^8 はHまたはアルキル、好ましくはHを表わし；そして R^1 はシクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、アルコキシアリル、アルケニルまたはアルキニルを表わす)を表わす請求の範囲第1項記載の化合物。

3. R^1 がシクロヘキシルまたはシクロヘキセニルを表わす請求の範囲第2項記載の化合物。

ン、

8-クロロ-3-メチル-5-(1-ビペリジニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、

8-クロロ-5-シクロヘキシル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、

8-クロロ-5-シクロヘキシルオキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、

8-クロロ-5-N,N-ジメチルアミノアロビル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、

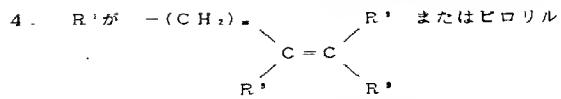
8-クロロ-5-(2-シクロヘキセニル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、

8-クロロ-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、

8-クロロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、

8-クロロ-5-ペンジルオキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、

8-クロロ-5-(フェネチルオキシ)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、



(ここで、mは1であり、そして R' は水素またはアルキルを表わす)を表わす請求の範囲第1項記載の化合物。

5. R^2 が $-H$ を表わし、そして R^3 が $-CH_2-$ を表わす請求の範囲第1～4項のいずれか記載の化合物。

6. R^1 がハロゲン、好ましくはクロルを表わし、そして R^2 が $-OH,-OCO^-R'$ または $-O^-C(R')_2^-OCOR'$ (ここで、 R' はアルキル、アルコキシまたはアルコキシアルキルを表わし、 R' は水素を表わし、そして R^1 はアルキルを表わす)を表わす請求の範囲第1～5項のいずれか記載の化合物。

7. 前記化合物は8-クロロ-5-メトキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、

8-クロロ-5-エトキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、

8-クロロ-5-エチルオキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、

8-クロロ-3-メチル-5-フェノキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、

8-クロロ-3-メチル-5-フェノキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、

7-クロロ-8-ジメチルカルバモイル-1-エトキシメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビ

8-クロロ-5-(1-ビロリル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、

8-クロロ-7-ヒドロキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロスビロ[1H-3-ベンゾアゼビン-5,5'-シクロベンタン]、

8-クロロ-7-(エトキシ-ホルミルオキシ)-5-シクロヘキシル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン、

8-クロロ-7-(イソプロピル-ホルミルオキシ)-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン、

8-クロロ-7-(メトキシ-アセトキシ)-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン、

8-クロロ-7-アセトキシ-5-(3-メチル-2-ブテン)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン、

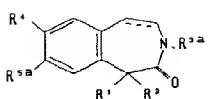
8-クロロ-7-(t-ブチルオキシ-メトキシ)-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン、

および薬学的に受容しうるこれらの塩類

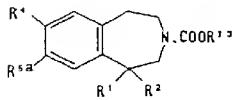
から選ばれる請求の範囲第1項記載の化合物。

8. 以下の方法AからE：

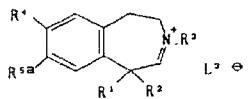
A: 下記式のカルボニル化合物の還元：



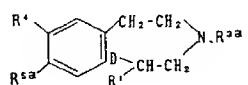
B: 下記式のエステルの還元:



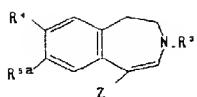
C: 下記式の塩の二重結合を還元:



D: HDの脱離およびアゼビン環の形成を伴う下記式の化合物の分子内縮合:



E: 下記式の化合物のオレフィン二重結合の還元:



(ここで、前記式においてアゼビン環内の点線は、任意に二重結合を表わし、R¹, R², R³, R⁴およびR^{1'a}は請求の範囲第1項で定義した通りであり、R^{3a}はR³またはCOOR^{1'b}であり、R^{3a}は請求の範囲第1項で定義した通りのR³であるかまたはアルコキシであり、L²はアニオンであり、ハロ酸またはスルホン酸由來のアニオンが好適であり、Dはアゼビン環の形成に伴いD-Hとして脱離されうる反応基であり、そしてZはR¹またはR²である)

から選ばれる方法から成り、

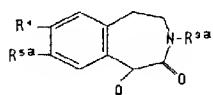
前記工程の後に所望により、以下の1以上上の工程を行う:

- (i) 究素原子位に存在する保護基の除去、
- (ii) R³が水素である場合に窒素原子位に、アルキル、アリルまたはシクロプロピルであるR³を導入するためのアルキル化、
- (iii) R¹が-OHでありそしてR²が-Hである場合に、対応するエーテルまたはチオールを得るためのR¹のエーテル化またはチオエーテル化、
- (iv) R³が-OHである場合に、R³のエステル化、
- (v) R¹が-Hである場合に、R¹のハロゲン化、
- (vi) R¹が-Hである場合に、R¹のヒドロキシメチル化、続いて導入されたヒドロキシメチル基をメチルに還元、

そしてR^{3a}がアルコキシである場合、前記任意工程の前または後にR^{3a}の脱アルキル化。

このようにして得られた式Iの化合物を、遊離形または薬学的に受容される塩の形で単離する、請求の範囲第1項に記載の式Iの化合物の製造方法。

9. 式IIの化合物:



II

(式中、QはH、ハロまたは-O-SO₂R'(ここで、R'はCH₃, CF₃, フェニルまたはトリルである)を表わし;

R^{3a}はH、アルキル、アリル、シクロプロピルメチルまたはCOOR^{1'b}(ここで、R^{1'b}はアルキル、アリール、アラルキルまたはハロアルキルである)を表わし;

R⁴はH、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシを表わし;

R^{3a}は-OR^{1'b}, -N(R²)₂, -OC(R²)₂, -OCOR^{1'b}またはアルコキシ(ここで、R²はそれぞれ独立にH、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アラルキルまたはアリールを表わし);

R^{1'b}はH, -COR¹または-COON(R²);を表わし;そしてR^{1'b}はアルキル、アラルキルまたはアリールを表わす)

またはその薬学的に受容される塩。

10. 活性成分としての請求の範囲第1～7項のいずれかに記載の化合物と、薬学的に受容される担体とから成る医薬組成物。

11. 精神病もしくはうつ病の治療用または無痛処置用特に抗精神病薬としての医薬組成物を製造するための請求の範囲第1～7項のいずれか1項記載の化合物の使用。

12. 以下の方法(a)から(c):

(a) 抗精神病薬として有効量の請求の範囲第1項記載の化合物を哺乳動物に投与することによって哺乳動物の精神病を治療する、および

(b) 抗うつ薬として有効量の請求の範囲第1項記載の化合物を哺乳動物に投与することによって哺乳動物のうつ病を治療する、および

(c) 無痛有効量の請求の範囲第1項記載の化合物を哺乳動物に投与することによって哺乳動物を無痛にする、の1つから選ばれた治療方法。

明細書

置換ベンゾアゼピン、それらの製法およびそれらを含有する医薬組成物

発明の背景

本発明は新規な1-または5-置換-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン、それらの製法およびそれらを含有する医薬組成物に関する。本発明化合物は精神病、うつ病、疼痛および高血圧症の治療において価値ある薬学的特性を有する。

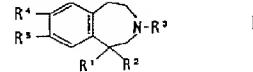
置換された1-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン類は当分野で知られている。例えば、米国特許第3,393,192号、同第3,609,138号、同第4,011,319号、同第4,284,555号および同第4,477,378号並びに英国特許第1,118,688号の各明細書を参照されたい。これらの特許に記載の化合物に関して述べられた活性には、抗菌作用、中枢神経作用および降圧作用が含まれる。

Drugs of the Future, 10巻, 8号, pp 645-697 (1985)においてWeinstockらは、1-フェニル置換体がベンゾアゼピン類のある種のタイプのドーパミン様活性(dopaminergic activity)を有しているという理解しがたい効果について論じている。686頁の表IIを参照されたい。

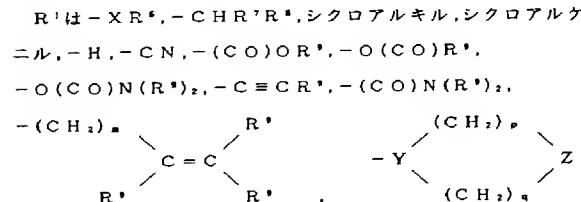
欧洲特許出願第83105610.6号(公開第0096838号)は、7-および8-位にHおよび/またはアルコキシ置換基をもつ1-アリールオキシ置換2,3,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾアゼピン類を開示している。

発明の概要

今や、驚いたことに1-フェニル置換基を除く新規なベンゾアゼピン類が優れた抗ドーパミン活性(特にドーパミン受容体(dopaminergic receptor)のD-1サブクラス類に選択性を示す)を有することがわかった。そこで、一つの面において、本発明は構造式Iの新規なベンゾアゼピン類および薬学的に受容される塩を提供する:

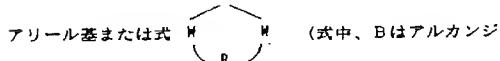


式中、



イミダゾリルまたはピロリルを表わし;

R²は-H(ただし、R¹はHではない)、-OH(ただしR¹は-OHまたは-SHではない)またはアルコキシを表わし;
さらに、R¹とR²は一緒になってカルボニル酸素、=CH-



イルを表わし、そしてWは-O-, -S-または-CH₂-を表わす)であってもよく;

R³はH、アルキル、アリルまたはシクロプロピルメチルを表わし;

R⁴はH、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシを表わし;

R⁵は-O R¹²、-N(R⁹)₂または-O-C(R⁷)₂-O-C O R¹³を表わし;

R⁶は-H、アリール、ヘテロアリール、ナフチル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、アルコキシアルキルまたは-(C H₂)_nR¹¹を表わし;

R⁷は-Hまたはアルキルであり;

R⁸はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキルまたは-(C H₂)_nR¹²を表わし;

R⁹はそれぞれ独立にH、アルキル、アルコキシ、アルコキシア

ルキル、アラルキルまたはアリールを表わし;

R¹⁰はH、-C O R⁸または-C O N(R⁹)₂を表わし;

R¹¹は-(C O) O R⁸、-C O R⁸、-(C O) N(R⁹)₂、

-C N、-O(C O) N(R⁹)₂、-O(C O) R⁸、-N(R⁹)₂、

-O R⁸または-S R⁸を表わし(ただし、R¹¹はnが1であるとき、-N(R⁹)₂、-O R⁸または-S R⁸ではない);

R¹²は-(C O) R⁸、-C O R⁸、-(C O) N(R⁹)₂、-C N、-O(C O) N(R⁹)₂、-O(C O) R⁸、-N(R⁹)₂、-O R⁸、または-S R⁸を表わし;

R¹³はアルキル、アラルキルまたはアリールを表わし;

Xは-O-, -S-, または-N(R⁹)-を表わし;

■は0または1を表わし;

nは1~4の整数を表わし;

YはNまたはC Hを表わし;

ZはC H₂(ただし、YがC Hではない場合)またはN R⁸を表わし;そして

pおよびqはそれぞれ独立に整数1~3を表わす(pとqの和は1~5でありそして、YがNでありZがN R⁸であるときpとqはともに1を表わさない)。

明細書および請求の範囲において使用される場合、下記の用語は特にことわらない限り以下の意味を有する。

ハロ(ハロアルキルのハロも含む)は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを表わし;

アルキル(シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル

などのアルキル部分を含む)は、炭素原子1～6個を有する直鎖または枝分れ炭素鎖を表わし;

シクロアルキル(シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分を含む)は、炭素原子3～8個を含む飽和炭素環を表わし;

シクロアルケニル(シクロアルケニルアルキルのシクロアルケニル部分を含む)は、炭素原子5～8個を有しそして炭素-炭素二重結合を含む炭素環を表わし;

アルケニル(アラルケニルのアルケニル部分を含む)は、炭素原子2～6個を含みそして少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または枝分れ炭素鎖を表わし;

アルキニル(アラルキニルのアルキニル部分を含む)は、炭素原子2～6個を含みそして少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または枝分れ炭素鎖を表わし;

アリール(アラルキル、アラルケニルおよびアラルキニルにおけるアリール部分を含む)は、置換されていないフェニルまたは置換されたフェニルを表わし;

置換されたフェニルは、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、ハロ、トリフルオロメチルまたはそれらの組合せによってモノまたはジ置換されたフェニルを表わし;

カルボニル酸素は=O基を表わし;

ハロアルキルは、ハログン化可能な部位に応じハロゲンの一部または全てを交換し(好ましくはクロロまたはフルオロ)、1～5個のハロ基からなる上記定義通りのアルキル基を表わし(例えば、 CF_3 , $-\text{CH}_2\text{Cl}$ など);

アルカンジイルは、同一または異なる炭素原子からの利用可

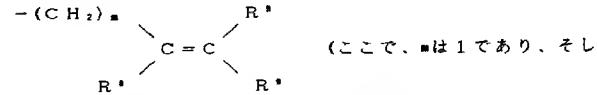
能な2個の結合手を有する、2個の炭素原子1～6個を有する直鎖または枝分れ炭素鎖を表わし(例えば、メチレン、エチレン、エチリデン、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\overset{|}{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ など);そして

ヘテロアリール(ヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分を含む)は、芳香族性を付与するのに十分な数の非局在π電子を有しそして炭素環構造を中断する少なくとも1個のO, Sおよび/またはNを有する芳香族複素環式基を表わし、芳香族複素環式基は好ましくは炭素原子2～14個を含み(例えば、2-, 3-または4-ヒリジル、2-または3-フリル、2-または3-チエニル、2-、4-または5-チアゾリル、1-, 2-または4-イミダゾリル、2-、4-、5-または6-ビリミジニル、2-または3-ピラジニル、3-または4-ビリダジニル、3-、5-または6-[1-, 2-, 4-トリアジニル]、2-、3-、4-、5-、6-または7-ベンゾフラニル、2-、3-、4-、5-、6-または7-インドリル、1-、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、4-または5-オキサゾリルなど)、その全ての利用可能な置換可能な炭素または窒素原子はベンゾアゼピン環系に接続可能点を表わす。

本発明の好適な具体例では、R'は $-X\text{R}'$, $-\text{CH}\text{R}'\text{R}''$, シクロアルキルまたはシクロアルケニルを表わし、ここで、R'は-H, フェニル、置換フェニル、アラルキル、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシアルキルを表わし、Xは-O-または-S-を表わし、R''はHまたはアルキルを表わし、そし

てR'はシクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキルまたはアルコキシアルキルを表わす。特に好適なR'はシクロアルキルとシクロアルケニルであり、中でもシクロヘキシルとシクロヘキセニルが好ましい。R'がXR'のとき、好適なR'はアルキルであり、特にメチル、エチルおよびシクロアルキルが好適であり、中でもとりわけシクロヘキシルが好適であり、そして好適なXは-O-と-S-である。

本発明の更に好適な具体例においては、R'は



でR'は水素またはアルキルである)を表わす。本発明の更に好適な具体例では、R'は1-ビロリルである。

R'として好適なのは-Hであり、そしてR'として好適なのは-CH₃である。R'はハロゲンが好ましく、特に好ましいのはクロロであり、そしてR'は好ましくは-OH, -OCOR'または-OOC(R')₂OCOR' (ここでR'はアルキル、アルコキシまたはアルコキシアルキルを表わし、R'はハロゲンを表わしそしてR'はアルキルを表わす)である。

一般式Iの好適な化合物には次のものが含まれる:

8-クロロ-5-メトキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-エトキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-エチルチオ-3-メチル-2,3,4,5-

テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-3-メチル-5-フェノキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-3-メチル-5-フェニルチオ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

7-クロロ-8-ジメチルカルバモイル-1-エトキシメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-3-メチル-5-(1-ビペリジニル)-

2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-シクロヘキシル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-シクロヘキシルオキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-(N,N-ジメチルアミノプロピル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-(2-シクロヘキセニル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-

特表平2-502723(6)

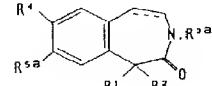
メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、
8-クロロ-5-ベンジルオキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、
8-クロロ-5-(フェネチルオキシ)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、
8-クロロ-5-(1-ピロリル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、
8-クロロ-7-ヒドロキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロースピロ[1H-3-ベンゾアゼビン-5,5'-シクロペンタン]、
8-クロロ-7-(エトキシ-ホルミルオキシ)-5-シクロヘキシリ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン、
8-クロロ-7-(イソプロビル-ホルミルオキシ)-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン、
8-クロロ-7-(メトキシ-アセトキシ)-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン、
8-クロロ-7-アセトキシ-5-(3-メチル-2-ブテニル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン、
8-クロロ-7-(t-ブチリルオキシ-メトキシ)-5-ア

リル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン、

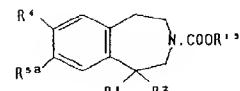
および薬学的に受容しうるこれらの塩類。

他の面において、本発明は以下の工程A～Eから選択された工程からなる式Iの化合物の製造方法を提供する：

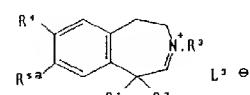
A： 下記式のカルボニル化合物の還元：



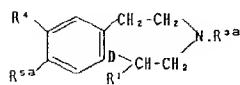
B： 下記式のエステルの還元：



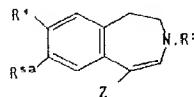
C： 下記式の塩の二重結合を還元：



D： HDの脱離およびアゼビン環の形成を伴う下記式の化合物の分子内縮合：



E： 下記式の化合物のオレフィン二重結合の還元：



ここで、前記式においてアゼビン環内の点線は、任意に二重結合を表わし、R¹、R²、R³、R⁴およびR^{5a}は式Iで定義した通りであり。R^{2a}はR²またはCOOR¹であり、R^{3a}は式Iで定義した通りのR³であるかまたはアルコキシであり、L⁻はアニオンであり、ハロ酸またはスルホン酸由来のアニオンが好適であり、Dはアゼビン環の形成に伴いDHとして脱離される反応基であり、そしてZはR¹またはR²であり：

前記工程の後に所望により、1以上の下記の任意の工程が続く：

- (i) 塩素原子位に存在する保護基の除去、
- (ii) R³が水素である場合に塩素原子位に、アルキル、アリルまたはシクロプロビルであるR³を導入するためのアルキル化、
- (iii) R¹が-OHでありそしてR²が-Hである場合に、対応

するエーテルまたはチオールを得るためのR¹のエーテル化またはチオエーテル化、

(iv) R^{5a}が-OHである場合に、R^{5a}のエステル化、

(v) R¹が-Hである場合に、R¹のハロゲン化、

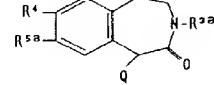
(vi) R¹が-Hである場合に、R¹のヒドロキシメチル化、

続いて導入されたヒドロキシメチル基をメチルに還元、

そしてR^{5a}がアルコキシである場合、前記任意工程の前または後にR^{5a}の脱アルキル化、

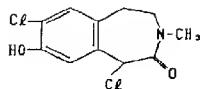
このようにして得られた式Iの化合物を、遊離形または薬学的に受容される塩の形で単離する。

本発明は式Iの化合物の製造における有用な中間体、即ち式IIの中間体も包含する：



式中、R^{2a}は上記で定義した通りのR²または-COOR¹（ここでR¹はアルキル、アリール、アラルキルまたはハロアルキルである）を表わし；R¹は上記定義の通りであり；R^{3a}は上記で定義した通りのR³またはアルコキシを表わし；そしてQはH、ハロまたは-SO₂R¹¹（ここでR¹¹はCH₃、CF₃、フェニルまたはトリルである）を表わす。Qは好適にはクロロまたはプロモを表わす。好適な中間体は式IIaの中間体である。

特表平2-502723(7)



式Iの化合物は鎮痛作用、抗コリン作用、抗攻撃作用および一般的な精神安定作用を有する。それ故に、本発明は哺乳動物の精神病、精神分裂病またはうつ病を含む精神障害を治療するための、または哺乳動物における疼痛または不安を制御するための式Iの化合物および薬学的に受容される担体を含む医薬組成物、ならびに有効量の式Iの化合物を患者に投与することからなる治療方法を包含する。

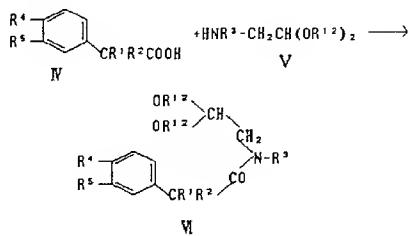
発明の詳細な説明

本発明のある化合物(例えばR¹とR²が異なる)は、異性体の形で存在しうる。本発明は、ラセミ混合物を含め、純粹な形および混合物のいずれにおいてもそのような全ての異性体を予定している。

式Iの化合物は、非溶媒和された形と水和物を含む溶媒和された形(例えば半水和物)で存在しうる。一般的に、水、エタノールなどの薬学的に受容される溶媒で溶媒和された形は、本発明の目的について溶媒和されていない形と均等である。

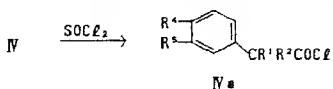
式Iの化合物は、有機塩および無機塩との薬学的に受容しうる塩を形成してもよい。塩形成に適する酸の例は、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンス

Vの化合物を形成することができる:



式中、R^{1,2}はメチルまたはエチルのようなアルキル基である。この反応は適当な温度(例えば約0°Cから約50°C)で行なうことができる。通常、DMF, CH₂Cl₂などの不活性溶媒が用いられるが、反応はそのままでも行なうことができる。反応は、ジシクロヘキシカルボジイミド、N-エチル-N'-(ジメチルアミノ)エチルカルボジイミドなどの脱水剤またはカップリング剤の存在下でも行なうことができる。

あるいは、式VIの化合物は式IVの化合物を例えばSOCl₂または(COCl)₂と反応させ、式IVaの酸塩化物を製造し、

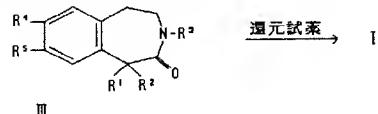


そして式IVaは式Vの化合物と反応させることによって製造することができる。この反応においては、カップリング剤は不要

ルホン酸および当分野でよく知られた他の鉛酸およびカルボン酸である。これらの塩は、遊離塩基体を塩を製造するのに十分量の所望の酸と慣用的手段によって接触させることにより製造しうる。遊離塩基体は塩を適当な希釈塩基水溶液(例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニアおよび重炭酸ナトリウムの希釈水溶液)で処理することにより生成される。遊離塩基体はある種の物理的性質(例えば極性溶媒への溶解性)がそれらのそれぞれの塩体とやや異なるが、その他の点で塩はそれらのそれぞれの遊離塩基体と本発明の目的において均等である。

上記式Iの化合物は、下記の方法A-Eにより製造することができる:

A. 式IIIの化合物をカルボニル酸素を還元するのに適当な還元試薬と反応させる:



好適な還元剤はBH₃/THF, LiAlH₄, NaBH₄/ピリジン、NaAlH₂(OC₂H₅)₂などを含む。反応は適当な温度(例えば約0°Cから約120°C)で、THF、エーテルなどの不活性溶媒中で行なわれる。

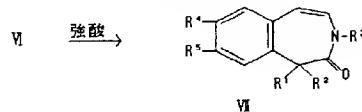
式IIIの化合物は、下記に記載される工程によって製造することができる。

例えば、下記の式IVの化合物は式Vの化合物と反応させ、式

である。

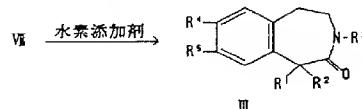
式IVの化合物は公知であるかまたは当分野で慣用の技術によって製造することができる。式Vのアセタールは同様に公知であるか、慣用技術によって製造される。米国特許第4,490,369号を参照されたい。

式VIのアセタールを、CF₃SO₃H, HCl₂などの強酸と反応させ、式Vの化合物を製造する。



この反応はそのまま、即ち、溶媒としての酸と反応させるか、酢酸のような溶媒の存在下で行なうことができる。適当な温度、例えば約0°Cから約50°Cで行なう。

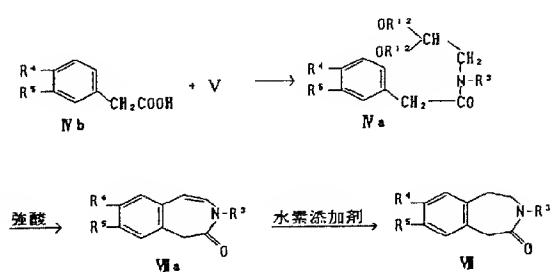
次いで、式Vの化合物は、式Vのオレフィン結合をそのカルボニルは還元せずに還元する好適な水素添加剤を用いることによって式IIIの化合物に還元される。



あるいは、式IIIの化合物は式IVbの化合物を式Vの化合物と反応させ、式IVaの化合物を製造することによって始まる一連

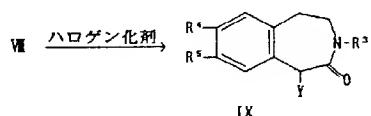
特表平2-502723 (B)

の工程で製造することができる、下記に示すように式Ⅶbの化合物を強酸次いで還元剤と反応させ、式Ⅷaおよび式Ⅸの化合物を形成する。

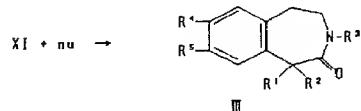


式中、 R^{12} は上記定義の通りである。これらの反応はそれぞれの反応について上記のような条件下で行なわれる。

式Ⅸの化合物を $S O_2 Y_2$ (例えば $S O_2 C l_2$, $S O_2 B r_2$ など) のようなハロゲン化剤と反応させ、式Ⅹの化合物を製造する:

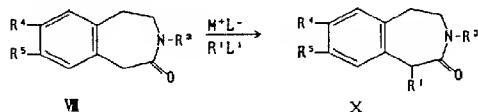


この反応は適当な温度で行なわれ、そして通常 $C H_2 C l_2$, $C H C l_2$ などの不活性溶媒中で行なわれる。



この2工程の反応条件は、前記のとおりである。求核剤の反応順番もまた、初めに R^2 を導入し次に R' というように逆にすることもできる。

また別の方法として、式Ⅸの化合物を親電子置換反応で式 $R'L'$ (ここで L' はハロゲン (例えば $C l$, $B r$ または I) またはスルホニルオキシ基 (例えばトリルオキシ, メタンスルホニルオキシなど) のような脱離基である) の化合物と反応させ、式Ⅹの化合物を製造することもできる。

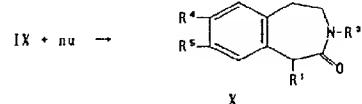


この反応は $N a H$, $K H$, 第3ブトキシドカリウムなどの強塩基 $M^+ L^-$ の存在下で行う。反応は約 $0^\circ C$ から約 $100^\circ C$ の温度で行なうことができそして、そのままあるいは $T H F$, $D M F$ のような不活性溶媒中で実施しうる。

R^2 が他のハロゲンであることが望まれるならば、式Ⅹの化合物を別の親電子置換反応で化合物 $R^2 L'$ (L' は上記定義の通りである) と反応させ、式Ⅲの化合物を製造することができる。

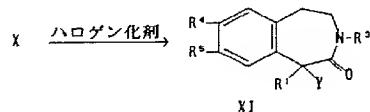
式Ⅹの化合物中 Y 基は、次いで適当なスルホニルクロリドまたは酸無水物 (トリルスルホニルクロリドまたはメタンスルホニルクロリドなど) と反応させることができることが、上記式Ⅱの他の中間体を提供する。

以上のように式Ⅹの化合物またはそのスルホニル誘導体を適当な求核剤 (nu) (Y が置換される) と反応させ、式Ⅺの化合物を製造する:

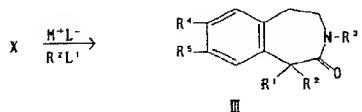


求核剤は R' の前駆体であり、例えばアルカノール、第1アミン、第2アミン、チオール、ソディオエチルマロネート、シアニドなどであり得る。

R^2 が水素でないことが望まれるならば、式Ⅺの化合物を上記のような適当なハロゲン化剤と反応させ、式Ⅻの化合物を形成する。

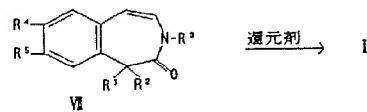


式Ⅺの化合物を R^2 の前駆体である求核剤 (nu) と反応させ、 Y を置換しそして式Ⅲの化合物を製造する:



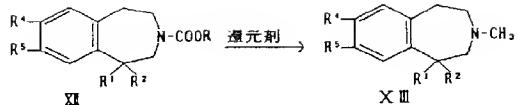
この第2の親電子置換反応は、基本的に前記と同一条件で逆行される。また、 $R'L'$ や $R^2 L'$ 反応順番は、 R^2 基を入れ、次に R' というように逆にすることもできる。

上記の式Ⅸの化合物は、式Ⅸの化合物のオレフィン結合とカルボニル基の両方を還元するより強い還元剤を用いることによって直接式Ⅰの化合物に変換することもできる:



好適な還元条件には例えば昇温、昇圧で水素添加触媒 (例えば約 $25^\circ C$ から約 $100^\circ C$, $20 \sim 100$ 気圧でラネニッケル) が含まれる。このような還元はエタノールのような不活性溶媒中で行なうことができる。

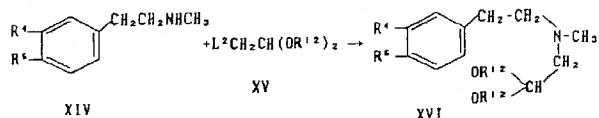
B. R^2 が $C H_3$ である式Ⅰの化合物を製造するために、式Ⅺの化合物を還元し、式Ⅼの化合物を得る:



(式中、Rはメチル、エチル、フェニルのようなアルキルまたはアリール基である)

好適な還元剤(例えばLiAlH₄など)は、好適な溶媒中(例えばエーテル、THFなど)、0°Cから反応混合物の還流温度までの温度で使用することができる。

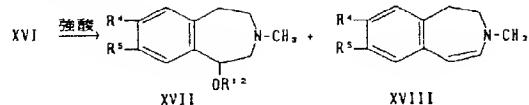
式XIVの化合物は、種々の異なる方法で製造されうる。例えば、化合物XVと反応させ、化合物XVIを製造する:



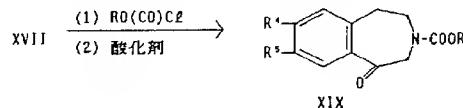
式XV中、L¹は好適な脱離基(Cℓ, Br, I, トシリオキシ、メタンスルフォニルオキシなど)を表わし、そしてR¹はアルキルを表わす。エーテル、CH₂Cl₂、CHCl₃などの不活性溶媒を用いる。

式XVIの化合物を、HCl、CF₃SO₃Hなどの強酸で環化させ、式XVIIおよびXVIIIの化合物を製造する(化合物XVIIも、以下により詳細に記載される本発明の工程Dにより製造される式Iの

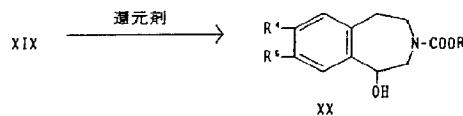
最終化合物である):



式XVIIの化合物を分離し、式ROCClの化合物と反応させ、次いで硝酸アルミニウムセリウムおよび臭素酸ナトリウムのような酸化剤と反応させ、式XIXの化合物を製造する:

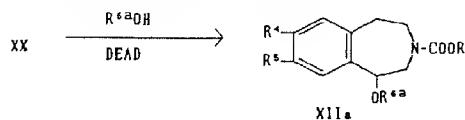


式XIXの化合物のカルボニル基を好適な還元剤(例えばNaBH₄)で還元し、式XXの化合物を製造することができる:

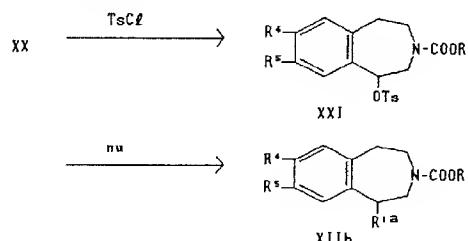


式XXの化合物を式XIIa(ここで、R¹はOR¹aであり、R²aはフェニル、置換フェニルまたはナフチルであり、そしてR²はHである)の化合物に変換するために、式XXの化合物をジエ

チルアゾジカルボキシレート(DEAD)の存在下で式R¹aOHの化合物と反応させる:

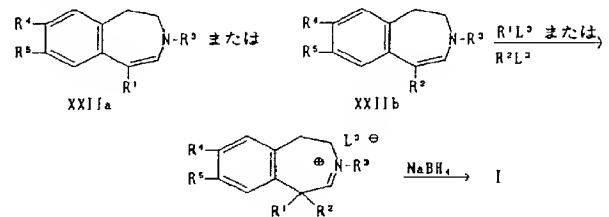


式XXの化合物を式XIIb(ここで、R²はHであり、R¹はR¹aでありそしてR¹aはOR¹a以外のR¹である)の化合物に変換するために、式XXの化合物をトシリクロリド(TsCl)のようなスルホニルクロリドと反応させ、式XIIの化合物を形成する。次いで式XIIの化合物をR¹a基の前駆体である(例えばメチルアミンのようなHNRR¹a、メタノール、エタノールまたはベンジルアルコールのようなアルカノール、メタンチオールのようなチオール、NaCNのようなシアニドなど)好適な求核剤(nu)と反応させ、式XIIbの化合物を得る:



式XIIaおよびXIIbの化合物を式XII(ここで、R²はHではない)の化合物に変換するために、先の2段落に記載した反応を好適な求核剤で繰り返し、所望のR²基を得る。また、R¹とR²基の付加を逆にすることができる。

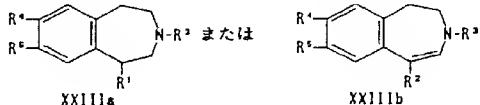
C. 式XIIaまたはXIIb化合物をそれぞれ、R¹L¹またはR¹'L¹と反応させ、次いで0°Cから還流温度までの温度で低級アルコールのような不活性溶媒中NaBH₄のような好適な水素添加剤と反応させ、式Iの化合物を得る:



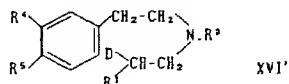
(式中、L¹はハロ酸またはスルホン酸に由来するような脱離基(例えばBr, トシリオキシ, Clなど)を表わす。)

式XIIaまたはXIIbの化合物は、式XVの化合物をそれぞれ好適な親電子試薬R¹'L¹またはR¹'L¹(ここでL¹は上記定義の通りである)と反応させることによって製造することができる。好適な親電子試薬は、例えばベンジルブロミドを含む。この反応はアセトニトリルのような不活性溶媒中で、炭酸カリウムのような塩基の存在下で実施されうる。

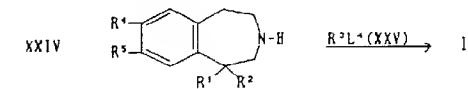
他の方法、工程E(この方法は、式XXIII^aまたはXXIII^bの化合物を製造することを望む場合である)によって、式XIII^aおよびXIII^bの化合物のオレフィン二重結合は、当分野で慣用の技術(例えば、0°Cから反応混合物の還流温度までの温度で不活性溶媒中、例えば酢酸などのカルボン酸の存在下でホウ水素化ナトリウムで処理する)によって飽和され得る。



D. 一般式Iの化合物も一般式XVI'の化合物



(式中、Dはアゼビン環の形成でDHとして脱離され得る反応基である)の分子内縮合によって製造することができる。代表的には、Dはヒドロキシ、置換されたヒドロキシ基、特にアルコキシ、塩素または臭素のようなハロゲン、または-オートシリルまたは-オーメシル基のようなスルホン酸エステルである。縮合は、一般式XVI'の化合物を0°Cから反応混合物の還流温度までの温度で不活性溶媒中、HCl、CF₃SO₂Hのような強酸で処理し、次いで所望の式Iの化合物を単離することによって



(式中、L*はBr、トリルオキシ、C₆H₅などの脱離基である。)上記式XXIVの化合物は、例えば式XIIIの化合物を塩基(例えば水性またはアルコール性KOHまたはNaOH)のような加水分解剤で処理することによって製造されうる。

上記方法A-Eにおいて、反応の中間にある種のR¹、R²、R³、R⁴およびR⁵基を保護することが往々にして望ましくかつ/また必要である。慣用の保護基を使用することができる。例えば、次の表の1欄に記載の基は2欄に示すように保護することができる:

1. 保護すべき基	2. 保護された基
-COOH	-COOアルキル、-COOベンジル、-COOフェニル
>NH	>N-CO ₂ アルキル、>N-CO ₂ ベンジル、 >N-CO ₂ CH ₂ CCl ₃
>CO	
-OH	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-
-NH ₂	

もちろん、当分野でよく知られた他の保護基も使用し得る。反応後、保護基は標準方法により除去される。

また、式I中のR¹、R²、R³、R⁴およびR⁵基は、その化合物を合成する出発物質を選択することにより、あるいは式Iの化合物を適当な試薬と反応させその置換基を他のR¹、R²、R³、R⁴またはR⁵基に交換させることにより、いろいろに変えることができる。

式Iの化合物の有用性は、抗精神作用および抗うつ作用を示すように考慮された試験法によって示され得る。

ラットにおける条件付け回避の抑制

臨床上有効な抗精神病薬は、逃避応答を遮らせない用量で試行回避行動を抑制することが知られている[Ann. N. Y.

Acad. Sci. 66, 740 (1957)を参照]。一連の実験は、ラットにおける条件付け回避応答(CAR)を抑制する本発明化合物の効力を評価するために行った。

物質および方法

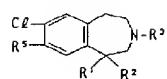
ラットは10秒のフットショック(0.6mA)を回避するために、5秒のトーン(音)に応答して実験室の格子床から17.15cm(6.75インチ)上に配置された台の上にジャンプすることが必要であった。それぞれの実験期間は30秒の間隔をおいた20回のこのような試行から成っていた。正しいCARはラットが(フットショックに先立って)トーンのしている間に台の上にジャンプするときに記録される。逃避応答はラットがショックの間に台の上にジャンプするときに記録される。応答失敗は10秒のショック期間中における逃避応答の欠如として定義される。

1群6~8匹のラット数群は2日間連続して訓練した(全部で40回の試行)。2日目に基準(20回の試行のうち16回またはそれ以上の正しいCAR)に達したラットは、3日目に試験薬物またはビヒクルのいずれかで処理した。CARの抑制は薬物処理ラットとビヒクル処理ラットの行動を比較することによりスチューデントt-テストを使って統計学的に分析した。各薬物に対する最小有効量(MED)は回避応答を有意に(P<0.05)減少させた最低の試験用量として定義される。

結果

上記方法によって試験した代表的な本発明化合物は、以下の表1のような条件づけの回避応答の用量相関特別封鎖を示した:

表 1



化合物 No.	R ⁵	R ¹	R ²	R ³	ラット CAR	
					(mg/kg) sc	(mg/kg) po
1	HO-	-OCH ₃	-H	-CH ₃	1	>30
2	HO-	-OC ₂ H ₅	-H	-CH ₃	1	>30
3	HO-	-SC ₂ H ₅	-H	-H	<10	-
4	HO-	-OPh*	-H	-CH ₃	-	10
5	HO	-SPh*	-H	-CH ₃	>30	>30
6	HO	1-ペヘリ ジニル	-H	-CH ₃	3	30
7	HO	1-イミダ ゾリル	-H	-CH ₃	>10	>30
8	HO	シクロ ヘキシル	-H	-CH ₃	≤1	30
9	HO	OCH ₂ CF ₃	-H	-CH ₃	1	>30
10	HO	OCH ₂ C ₆ H ₅	-H	-CH ₃	3	>30
11	HO	O(CH ₂) ₅ Ph	-H	-CH ₃	1	>30
12	HO	シクロ ベンチル	-H	-CH ₃	1	>30
13	HO	1-ビロリル	-H	-CH ₃	0.3	>30
14	HO	アリル	-H	-CH ₃	0.1	>30
15	RO	-(CH ₂) ₅ -	-H	-CH ₃	1	>30
16	EtOCO ₂	シクロヘキ シル	-H	-CH ₃	<3	>30
17	i-PrCO ₂	アリル	-H	-CH ₃	0.3	>30
18	MeOCH ₂ CO ₂	アリル	-H	-CH ₃	<0.3	100
19	CH ₃ CO ₂	3,3-ジMe -2-アリル	-H	-CH ₃	<1	>30
20	POM**	アリル	-H	-CH ₃	0.1	>30

* Ph = フェニル

** POM = t-Bu³COO⁻CH₂O-

結合的阻害検定

神経組織に再現性のある生理学的变化をもたらし得る多くの化合物は、1つまたはそれ以上のレセプター部位に結合することによって作動すると考えられる。標的器官または組織のホモジネートを使用するin vitro試験において、これらのレセプター部材と強く相互作用する化合物は、in vivo投与したときに類似の性質を示すことが期待され、それ故に可能性のある治療剤および/または診断剤としての総合的研究用の対象化合物となり得る。

レセプター部位への化合物のin vitro結合は、結合特異性および利用可能な部位の飽和度により証明される。結合の性状決定のための方法論およびそのデータの解釈はビラード(Billard)ら、Life Sciences 35, 1885(1984)に記載されており、その中でドバミンD-1レセプターへのベンゾアゼビン(R)-(+)-8-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-3-メチル-5-フェニル-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール半マレート(SCH 23390)の結合が明らかにされている。

物質および方法

トリチウム(三重水素)化SCH 23390およびトリチウム化スピベロン(強力なD-2リガンド)はビラードらの上記文献に記載の如く製造し、必要に応じて0.05Mトリス緩衝液(pH 7.4)で段階的に希釈した。本発明化合物は必要に応じて0.05Mトリス緩衝液(pH 7.4)で希釈した。

組織の調製

は次式:

$$K_i = I_{C_{50}} / (1 + ([L] / K_p))$$

(式中 $I_{C_{50}}$ =特異的に結合した³H-SCH 23390の50%を置換するに要する試験薬物の濃度、[L]=検定で使用する放射性リガンドの濃度、および K_p =解離定数)で表される関係を用いて、ビラードらの上記文献に記載されるようにして決定した。

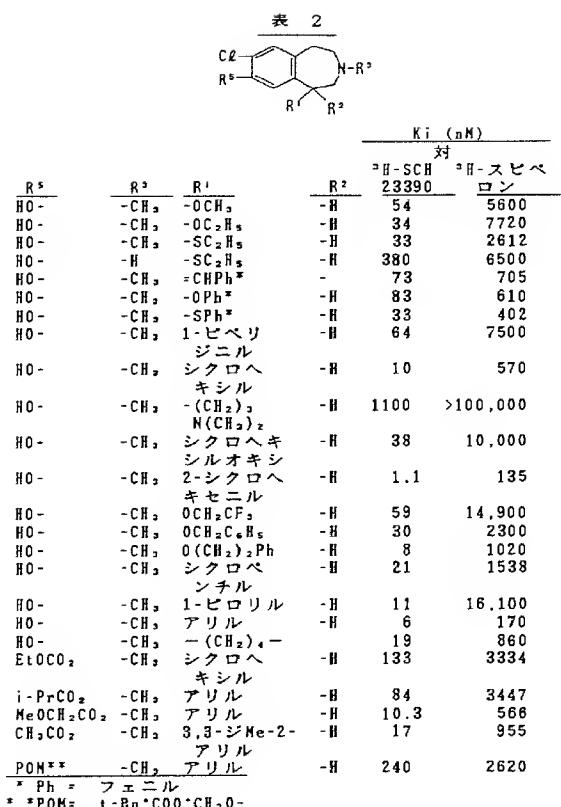
結果

一連の本発明化合物に対する上記検定より求めた阻害定数(K_i)は以下の表2に示す通りである。

マサチューセッツ州チャールス・リバー・ブリーディング・ラボラトリーズから入手した雄スマラグダウラー系ラット(体重200~250g)は脳の組織を得るために使用された。ラットは人道的に殺し、それらの脳を摘出して氷上に置いた。蝶糞組織を切除し、アルコール、そして氷冷した50mMトリス緩衝液(pH 7.4)100倍容量(■/v)中25°Cでホモジナイズした(プリンクマン・ボリトロン、10秒)。ホモジネートは20,000×gで10分間遠心した。得られた沈殿物をトリス緩衝液中で再度ホモジナイズし、再度遠心した。最終沈殿物は120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM CaCl₂および1mM MgCl₂を含む50mMトリス緩衝液(pH 7.4)中に再懸濁した。

検定

4mg/mlメチルセルロース、トリス緩衝液に溶解した³H-SCH 23390の溶液100μl(最終反応混合物濃度=0.3nM)またはトリス緩衝液に溶解した³H-スピベロンの溶液100μl(最終濃度=0.2nM)、および組織懸濁液800μl(約3mg/検定)を含む0.05Mトリス緩衝液(pH 7.4)中にいろいろな濃度で溶解または懸濁した個々の試験化合物100μlをボリアロビレン製インキュベーション管に加えた。その管を37°Cで15分間インキュベーションし、ワットマンGF/Bフィルターを通して速やかに真空汎過し、その後氷冷した50mMトリス緩衝液(pH 7.4)4mlで4回洗浄した。フィルターをシンチレーションバイアルに移し、シンチラント(シントゾル、アイソラブ社製)10mlを用いて25°Cで16時間平衡化し、そして液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。K_i値



れる)を求める。ED₅₀および95%信頼限界はプロビット分析により算定される。

ラットの殺ネズミ行動に対する作用

ラットにおける殺ネズミ(マウス殺害)行動の阻止は、薬物の抗うつ活性を評価する尺度として使用される[*Int. J. Neuropsychopharmacol.* 5, 405~411 (1966)を参照されたい]。方法および薬物

1群5匹のラット数群に試験薬物を腹腔内投与し、30分後と60分後に殺ネズミ行動の存在について試験する。これらの時点の両方で得られたデータを使用してそれぞれの処理群の阻止パーセントを算定し、また用量-応答データを使用してそれぞれのED₅₀を求める。ED₅₀は50%の処理ラットの殺ネズミ行動を阻止する用量として定義され、プロビット分析を用いて算定される。

式 I の化合物の鎮痛作用および痛覚脱失法は以下で述べるマウスの酢酸上りき運動(*ascetic acid*)試験により測定される。

又文による酵酸上に於ける運動試験

酢酸の腹腔内注射により誘発されたよじり運動の阻止は、抗侵害受容薬物(痛覚の認識または伝達を防止する薬物)のスクリーニングのために確立された動物実験モデルである。ヘンダーショット(Hendershot)ら,J. Pharmacol. Exp. Therap. 125:237(1957)およびコスター(Koster)ら,Fed. Proc. 18:412(1959)を参照されたい。

方法および物質

試験すべき化合物は水性0.4%メチルセルロースビヒクル中に

SCH 23390を用いた競合的結合検定におけるこれらの化合物の比較的小さいK_i値は、式Iの化合物がD-1レセプター部位に強く結合することを示している。D-2レセプター部位(スピベロンが高度に選択的である)の比較的高いK_i値は、本発明化合物がこのレセプター部位に特異的に結合しないことを示している。

本発明の抗うつ作用は、例えば以下で論ずるようなマウスのテトラベナジン(T B Z)誘導下垂症に対する化合物の作用を測定する試験法、またはラットの殺ネズミ活性(muricide activity)に対する化合物の作用を測定する試験法により確認される。

抗うつ剤としての可能性

マウスのテトラベナジン(TBZ)誘導下垂症に対する作用

臨場上有効な抗うつ剤はマウスのTBZ誘導下垂症を阻止することが知られている[精神身体医療(Psychosomatic Medicine), ノジン(Nodine)およびモイヤー(Moyer)編集, リー(Le)およびフェビガー(Febiger), フィラデルフィア, 1962.p. 683~690を参照されたい]。この試験における活性を使用して、ヒトの場合の抗うつ活性を予測することができる。

物質および方法

1群5匹のマウス数群に試験薬物を投与し、30分後にテトラベナジン30mg/kgを腹腔内注射する。30分後下垂症の程度を評価する。それぞれの処理群の阻止パーセントを使用してED₅₀(50%のマウスの下垂症を抑制する用量として定義さ

溶解または懸濁する。経口投与の場合は、体重1kg当たり20mlの全容量で所定重量の化合物を投与するように投与量を調製する。皮下または腹腔内投与の場合は、体重1kg当たり10mlの容量で所定重量の化合物を投与するように投与量を調製する。

試験法はヘンダーショットらの上記文献に記載されたものであるが、但しフェニルキノンの代わりに酢酸を使用する。I群5匹の雄C-F1マウス(体重20～26g)数群に試験薬物を経口投与し、15分後0.6%酢酸水溶液(1.0mg/kg)を注射する。マウスを大きな観察用ビーカーに入れ、そして酢酸注射の3分後に開始して、各動物のよじり運動の回数を10分間にわたって数える。よじり運動は一連の背の弓なり、骨盤の回転および後足の伸展として定義される。初期スクリーニングは30mg/kgの投与量を用いて行われる。この用量が対照と比較してよじり運動の回数を50%以上減少させる場合、動物は保護されると見なされ、用量応答曲線をより低い用量の対数列を用いて作成し、そしてED₅₀を内挿法により求める。

毒性については、本発明化合物は治療量で無毒性である。

式 I の化合物から薬剤組成物を調製するために、薬学的に受容される不活性担体が活性化合物と混合される。薬学的に受容される担体は固体または液体のいずれかであり得る。固体製剤には粉剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシケル剤および坐剤が含まれる。固体の担体は希釈剤、風味剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤または錠剤用崩壊剤としても作用しうる 1 種以上の物質であり得る。それはまたカプセル化材料であってもよい。粉剤の場合、担体は微粉状の活性化合物と混合した

微粉固体である。錠剤の場合、活性化合物を必要な結合特性を持つ担体と適切な割合で混合し、所望の形状および寸法に圧縮成形する。粉剤および錠剤は、活性化合物の力価、所期の使用者の大きさおよび年齢および特別な治療に必要とされる投与量範囲により活性化合物5～約70%を含有することが好ましい。適切な固体担体は炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ショ糖、乳糖、ベクチン、デン粉、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ろう、ココア脂および製薬工業において代表的に使用される他の物質である。“製剤”という語は封入材料を担体として含み、カプセル剤を形成した活性化合物の配合物であって、活性化合物(他の担体を含むかまたは含まない)が担体により包囲され、従ってこれが付随するものも包含するものとする。同様にカシェ剤も含まれる。錠剤、粉剤、カシェ剤およびカプセル剤は経口投与に適した固体投与剤形として使用できる。

坐剤を製造するには、脂肪酸グリセリドまたはココア脂の混合物のような低融点ろうを初めに溶融し、そして活性成分を攪拌によって均一にその中に分散させる。次いで溶融均一混合物を手ごろな大きさの型に流し込み、放冷し、それによって固化する。

液体製剤には溶液剤、懸濁剤および乳剤が含まれる。1つの例として非経口注射用の水溶液剤または水アプロビレングリコール溶液剤を挙げることができる。液体製剤はまた水性ポリエチレングリコール溶液中の溶液に形成することができる。経口

使用に好適な水性溶液は水に活性化合物を加え、そして好適な着色剤、香料、安定剤、甘味剤、溶解剤および濃稠化剤を添加することによって製造することができる。経口使用に好適な懸濁剤は、粘性物質(即ち、天然または合成のゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび他のよく知られた懸濁剤を含む水中によく粉碎された活性化合物を分散することによって製造することができる。

また、使用直前に経口または非経口投与用の液体製剤に変換することを目的とした固体製剤も含まれる。この種の液体製剤には溶液剤、懸濁剤および乳剤が含まれる。これらの特定の固体製剤は最も有利には単位剤形で提供され、单一の液体投与単位を調製するためにそのまま使用される。

本発明はまた経皮的デリバリー(必ずしもこれに限定されない)を含む別のデリバリーシステムを包含する。経皮的組成物はクリーム剤、ローション剤および/またはエマルジョンの形をとることができ、そしてこの目的のために当分野で慣例的なマトリックスまたは貯蔵所タイプの経皮パッチ中にその組成物が内包される。

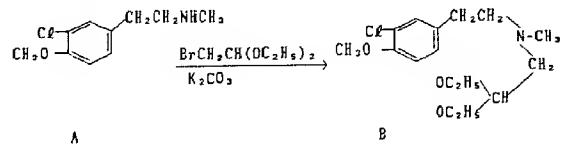
好ましくは、薬学的製剤は単位剤形である。このような剤形では、その製剤は適量の活性成分を含む単位用量に再分割される。単位剤形は包装製剤であり得、その包装品は離散量の製剤(例えば小包装錠剤、カプセル剤およびバイアルやアンブル中の粉剤)を含む。単位剤形はまたカプセル剤、カシェ剤または錠剤それ自体であってもよく、またそれは包装形体中のこれらのいずれかの適当数であり得る。

単位投与製剤中の活性化合物の量は、個々の適用法、活性成分の効力および意図する治療により1mg～100mgの間で変化し、調節される。これは約0.02～2.0mg/kgの用量に相当し、この用量は1日当たり1～3回に分割して投与される。本発明組成物は所望により他の治療剤を含むこともできる。

投与量は患者の必要条件、治療すべき症状の程度、および使用する特定化合物に応じて変化する。それぞれの場合における適切な投与量の決定は医療分野にいる者の技術の範囲内である。便宜上、1日の全投与量は分割してその日のうちに少しづつ投与することができ、また連続的デリバリーをもたらす手段により投与することもできる。

ここに記載の本発明は以下の実施例により例示されるが、これらの実施例は本発明の範囲を制限するものと解釈されるべきでない。本願発明の範囲内で別の機構経路および類似の構造が当分野で習熟した者には明らかであるだろう。

製造例1

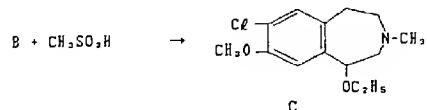


上記式Aの化合物30.0g、ブロモアセトアルデヒドジエチルアセタール32.8g、無水K₂CO₃ 50gおよび乾燥ジメチルホルムアミド(DMF)150mlの混合物を攪拌し、そして室温下

120℃に加热した。2時間後、溶液をろ過し、ろ液を水に注いだ。混合物をエーテル200mlで2回抽出し、合わせたエーテル層をブラインド洗い、乾燥濃縮し、油状物を得た(36.4g)。薄層クロマトグラフィーは上記式Bの化合物を单一の主スポットとして示した。Rf=0.73(C₆H₆Cl₂/C₆H₆O₂/NH₄O₂-1000:40:3で展開)

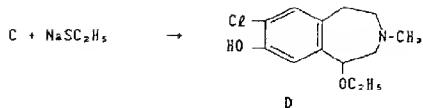
実施例1

工程A



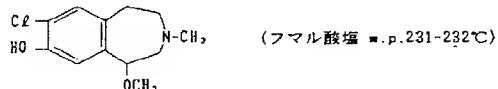
製造例1で記載したようにして製造した式Bの化合物B(3.4g)を冰浴温度でメタンスルホン酸10mlと混合し、得られる溶液を70℃に加热した。2時間後、得られる溶液を過剰の冷饱和NaHCO₃溶液に注いだ。混合物をエーテルで抽出した。抽出物をブラインド洗浄し、乾燥濃縮し、油状物を得た(2.7g)。生成物をエーテルに溶解し、わずかに過剰のエーテル性HClで処理した。黄色のガムを分離し、結晶化した。固体物を沪取し、2-ブタノンからの再結晶により上記式Cの化合物を塩酸塩として得た。

工程B



ジメチルホルムアミド 20 mL 中実施例 1 A で製造した式 C の化合物 (750mg) を鉱油 (480mg) 中 60% 水素化ナトリウムとジメチルホルムアミド 20 mL 中エタンチオール (0.9mL) から調製した溶液に滴加した。得られる混合物を 130°C で 10 時間加熱し、水に注ぎ、エーテル抽出した。次いで水性層を HCl で pH 1 に酸性化した。水性層を再び固体 NaHCO₃ で塩基性とし、沈殿した油状物を酢酸エチルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥し、濃縮して油状物を得た。それをエーテル中に溶解し、エーテル性 HCl で処理した。沈殿した塩をテカンテーションにより分離し、アセトンから再結晶し、上記式 D の化合物を塩酸塩として得た。m.p. 235~236°C。

基本的に実施例 1 に記載したのと同一の方法を用い、適当なプロモアセトアルデヒドのジメチルアセタールを用い、下記の 5-アルコキシベンゾアゼビン-7-オールを製造した：

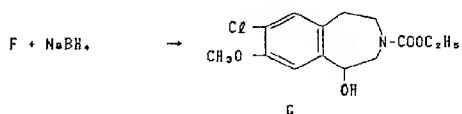


ナトリウム 8.45g の溶液で処理した。2 層混合物を 24 時間還流攪拌した。

冷却された混合物を水 250 mL で希釈し、エーテル 250 mL で 2 回抽出した。エーテル層をブラインで洗浄し、乾燥濃縮しガムを得た。エーテル／石油エーテルによる粉末化を行ない式 F の化合物をプリズムとして得た (6.0g)。m.p. 134~135°C。

実施例 2

工程 A

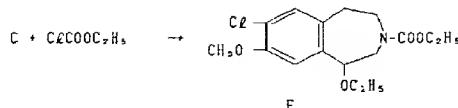


上記式 F の化合物 (1.0g) (実施例 2 B に記載したようにして製造、ここで R' は R² と一緒にになってカルボニルを表わす) を無水エタノール 20 mL 中に懸濁し、攪拌しながらホウ水素化ナトリウム 140 mg で処理した。混合物を 40°C にあたため、5% HCl 10 mL と水 1.0 g を加えた後、20 分間攪拌した。さらに 30 分攪拌後、固体生成物をろ過し、乾燥して上記式 G の化合物 930 mg 得た。m.p. 143~144°C。

工程 B

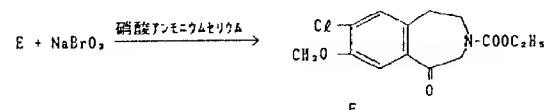
実施例 2

工程 A

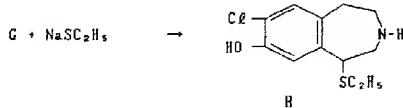


ベンゼン 250 mL 中上記式 C の化合物 (19.5g) の溶液をエチルクロロホルム 20.7 mL で還流した。得られる溶液を 3 時間加熱還流し、次いで真空中溶媒を除去し、残留物をエーテルと 5% HCl の間で分配した。エーテル層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥濃縮し黒っぽいガムを得た。これを石油エーテルに溶解し、Darcos と Florisil で処理し、ろ過した。ろ液を濃縮し黄色油状物 (16.9g) を得た。薄層クロマトグラフィーは単一スポットとして上記式 E の化合物を示した。Rf = 0.46 (ヘキサン／酢酸エチル = 2:1)

工程 B

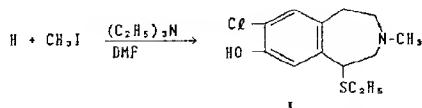


上記式 E の化合物 (16.9g) をアセトニトリル 175 mL 中に溶解し、水 75 mL 中硝酸アンモニウムセリウム 54.8 mg と臭素酸



乾燥ジメチルホルムアミド 10 mL 中上記式 G の化合物 0.45g の溶液を、ジメチルホルムアミド 10 mL 中エタンチオール 0.56 mL と 60% NaH / 鉱油 28.7 mg から製造したナトリウムチオエトキシド溶液に加えた。得られる溶液を 125°C で一晩加热した。それを水に注ぎ、エーテルで抽出した。水性層を pH 1 に酸性化し、固体 NaHCO₃ で再び塩基性とした。油状生成物を酢酸エチルで抽出し、溶液を蒸発し、上記式 H の化合物を粗生成物として得た (0.4g)。この化合物をわずかに過剰のエーテル性 HCl でエーテル性溶液を処理しその塩酸塩に変換した。得られる塩をろ過し、真空中で乾燥し白色非晶質固体を製造した。

実施例 3



実施例 2 に記載したようにして製造した式 H の化合物 (0.4g) を、ジメチルホルムアミド 5 mL 中に溶解し、トリエチルアミン

特表平2-502723(15)

0.2mlを加え、次いでヨウ化メチル0.093mlを加えた。得られる混合物を室温で一晩放置し、その後それを水に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、乾燥濃縮し油状物を得た。この物質(250mg)を $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2/\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}/\text{NH}_2/\text{OH}-1000:50:3$ で溶出するメルクシリカゲル60-Gによるクロマトグラフィーを行つた。一成分(TLC均一物(Rf=0.69、同一溶媒系)が得られた。(105mg)、それをエーテルに溶解し、マレイン酸45mgのエーテル性溶液で処理した。沈殿した固体をろ過し、真空中で乾燥し、上記式Jの化合物88mgをマレイン酸塩として得た。

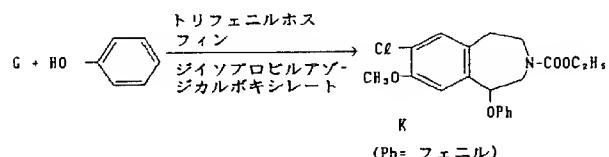
$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{SCl}$ 、 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}$ としての分析：

計算値：C, 52.84; H, 5.72; N, 3.61

実測値：C, 52.14; H, 5.60; N, 3.48

FAB 質量スペクトル $m/e+1 = 272$

製造例4



トリフェニルホスフィン(0.57g)とフェノール(0.21g)を、ベンゼン3.0ml中、実施例2Aに記載したようにして製造した式Gの化合物(0.6g)の溶液に添加した。この溶液に別のベンゼン1.0ml中ジイソアロビルアゾジカルボキシレート(0.433ml)の

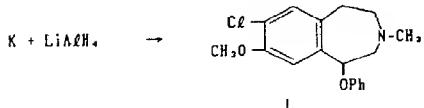
ジメチルホルムアミド1.0ml中上記式Lの化合物(350mg)の溶液をジメチルホルムアミド5ml中エタンチオール0.408mlと50%NaBH/鉛油分散液13.2mgから製造したナトリウムチオエトキシドの溶液に滴加した。得られる混合物を窒素雰囲気下100°Cで3時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を水とエーテル間で分配し、上記式Mの化合物を得た。*m.p.* 166~168°C。

製造例4で用いたフェノールの代わりに下記表3の第1欄に記載した置換フェノールを用い、基本的に製造例4と実施例4に記載したのと同一の方法により、表3の第2欄に列記した化合物を製造した：

溶液を5分間かけて加えた。得られる溶液を一晩室温に放置し、その後ガムに濃縮した。この生成物を、酢酸エチル/ヘキサン-1:4で溶出する。メルクシリカゲル60G 100gでクロマトグラフィーにかけ、黄色油状物として式Kの化合物0.5gを得た。

実施例4

工程A



エーテル2.0ml中上記式Kの化合物(430mg)をエーテル2.0ml中水素化リチウムアルミニウム(53mg)の懸濁液に添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで全ての固体が溶解し、相が分離するまで冷10%NaOHで処理して分解した。水性層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブライൻで洗浄し、乾燥濃縮し、油状物(350mg)を得た。それを真空中で一晩乾燥し、上記式Lの化合物を得た。

工程B

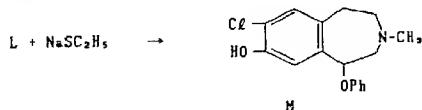
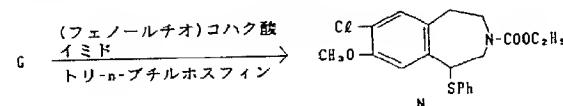


表3
生成物

フエノール	R' =
	-O-
	-O-
	-O-
	-O-

製造例5



ベンゼン(1.0ml)中トリ-n-ブチルホスフィン(0.485g, 2.4ミリモル)の攪拌溶液に、一部に固体N-(フェニルチオ)コハク酸イミド(475mg, 2.4ミリモル)を加えた。得られる溶液を周

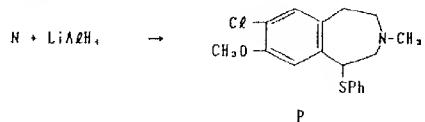
特表平2-502723 (16)

周温度で5分間攪拌し、次いで実施例2Aに記載したようにして製造した式Gの化合物(554mg, 1.8ミリモル)を一度に全部加えた。混合物を周囲温度で12時間攪拌した。トリ-*n*-ブチルホスフィン0.2mlをさらに加え、さらに2時間攪拌した。

得られる混合物を濃縮乾燥し、水およびエーテル／ヘキサン
1:1を加えた。有機相をブライインで洗浄し、乾燥濃縮し、ガムを得た(0.8g)。このガムをメルクシリカゲルG約8.0gでクロマトグラフィーを行った。溶出はヘキサン、次にヘキサン／酢酸エチル1:4で行い、上記式Nの化合物0.6gを得た。これをNMRとTLCで分析した。 $\langle R_f = 0.3 \text{ (酢酸エチル/ヘキサン } 1:3 \rangle$)

实施例5

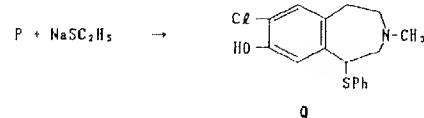
工程 A



エーテル 20 ml 中 製造例 5 で 製造し、クロマトグラフィーした式 N の 化合物 (0.55g, 1.4ミリモル) を エーテル 20 ml 中 氷冷した水素化リチウムアルミニウム 70 mg の スラリー (1.8ミリモル) に 加えた。濁った溶液を 周囲 温度で 約 50 時間 換拌した。エーテル 中 LiAlH₄ 40 mg をさらに加えた。30 分後、TLC で 反応は 完全に 終了していることが認められた。冷 10

% NaOHを固体が溶解するまで加えた。水性層を分離し、酢酸エチルで抽出した。合わせて有機層をブライントで洗い、乾燥濃縮し、上記式Pの化合物をガムとして得た(0.427g)。

工程 B

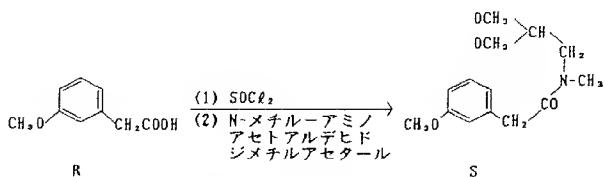


D M F 5 mL 中上記式 P の化合物(0.42 g, 1.25 ミリモル)をナトリウムチオエトキシドの溶液(1.0 mL D M F 中エタンチオール 0.185 mL(2.5 ミリモル)と油中 60% NaH 1.00 mg(2.5 ミリモル)から調製)に加え、そして澄明な溶液を 100~110°C で約 3 時間攪拌した。チオエトキシドナトリウム 2.5 ミリモル(上記のようにして調製)をさらに加え、反応混合物を、TLC でほとんど反応が完了するのが認められるさらに 3 時間加熱した。

混合物を水に注ぎヘキサンで抽出した。塩基性水性溶液を5% HClでpH 1に酸性化し、ヘキサンで再び抽出した。酸性相を固体NaHCO₃で塩基性にし、酢酸エチルで抽出し、油状生成物400mgを得た。放置しておくと、物質が結晶化した。固体をエーテル／石油エーテルから再結晶し、上記式Qの化合物170mgを製造した。^{m.p.} 158~160°C。

製造例 6

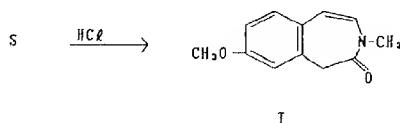
工程 A



塩化チオニルを乾燥ジクロロメタン 100 ml 中上記式 R の酸 84.0 g の溶液を攪拌しながら滴加した。混合物を 3 時間以上室温で攪拌し、緩やかに還流しながら 2 時間蒸気浴上で加熱した。低沸点物質(溶媒および過剰の SOCl_2)を真空下約 50 °C で留去した。残留物を 2 時間以上室温で真空下乾燥した。

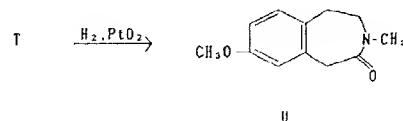
製造された濃縮酸クロリドを $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}_2$, 120 ml に溶解し、次いで堿化メチレン 350 ml 中トリエチルアミン 80 ml (50% 過剰) と N-メチルアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール 50 ml の攪拌溶液に 20~25°C で時々冷却しながら 1.5 時間で滴加した。混合物を室温で 1 時間以上攪拌した。反応混合物を水 500 ml で 2 回抽出し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過し次いで乾燥するまで回転エバボレーターで蒸留し、粘性シロップとして上記式 S の化合物約 100 g を得た。

工程 B



粘性シロップを少しずつ濃塩酸 500 ml(予め氷浴中で冷却)に冷却攪拌しながら(氷浴)加えた。これを酢酸 500 ml でさらに希釈した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水と水 8 l に攪拌しながら 30 分かけて注いだ。ガム状固体をろ取り、水で洗浄した。ろ液を CH_2Cl_2 1 l で抽出し、回転エバボレーターで乾燥した。その残留物と湿润ガム状固体を合わせ、エーテル 700 ml に再溶解した。エーテルを水 300 ml で 2 回抽出し、 K_2CO_3 で乾燥し、チャコールで処理し、ろ過し、次いで回転エバボレーターで乾燥し、播種すると結晶化し上記式 T の化合物が得られた粘性シロップ 68.0 g を得た。

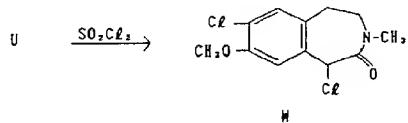
工程 C



上記製造例 6 B で製造した式 T の物質 68.0g をエタノール 600 ml に溶解し、それを 2 等分し、各部分を PtO₂ 2.5g を用いて還元した。

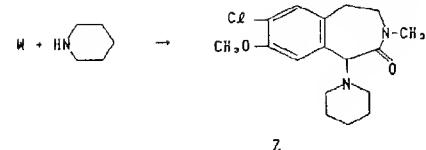
触媒を除去した後、両ろ液を合わせ、TLCでチェックし、回転エバボレーターで乾燥した。残留物を播種し、冷酢酸エチル 150 mLと共に攪拌した。溶液を氷浴中で冷却し、ろ過し、固体を冷酢酸エチルで洗浄し、式 U の化合物約 28.0 gを得た。

チル 100mLに溶解した。混合物を冷凍庫で冷却し、ろ過し、固体を冷酢酸で洗浄した。固体を室温で1時間乾燥し、式Uの化合物22.50gを得た、m.p. 104~105°C。

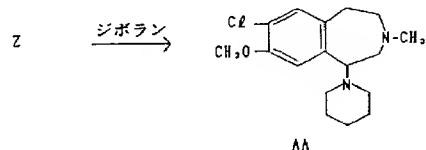
工程D

CH_2Cl_2 300mL中上記式Uの化合物の溶液に、 CH_2Cl_2 35mL中 SO_2Cl_2 1.5mLの溶液を約25分間で加えた。反応混合物を2.5時間以上室温で攪拌し、攪拌しながら氷水500mLに注いだ。有機層を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し次いで回転エバポレーターで乾燥した。残留物を部分的に結晶した。混合物を冷酢酸エチル40mLで粉碎し、ろ過し、分離された固体を冷酢酸エチル10mLで洗浄し、式Wの化合物13.90gを得た、m.p. 162~164°C。

ろ液を冷凍庫に一晩置き、それからろ過し、低純度の式Wの化合物1.20gをさらに得た。

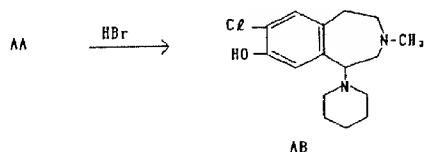
工程E

DMF 10mL中 K_2CO_3 2.0gと上記式Wの化合物1.20gの懸濁液にビペラジン430mgを加えた。混合物を室温で攪拌し、水700mL中に攪拌しながら注いだ。ガム状固体をろ取した。この温潤固体を CH_2Cl_2 50mLに溶解し、 H_2O 50mLで抽出した。有機層を分離し、 K_2CO_3 で乾燥し、ろ過し次いで回転エバポレーターで乾燥した。残留物をアセトニトリル(10mL)から再結晶し、式AAの化合物700mgを得た、m.p. 139~141°C。

実施例6工程A

THF 20mL中製造例6Eに記載したようにして製造した式Zの化合物2.95gの溶液とTHF中ジボラン40mL(1.06M)を蒸

気浴上で18時間加熱温流した。混合物を蒸留し乾燥した。残留物を4N HCl 25mLで注意して処理し、次いで蒸気浴で30分間攪拌しながら加熱した。混合物を冷却し、水30mLで希釈し、 NaOH で塩基性にし、エーテル50mLで2回抽出した。エーテル層を合わせ、 K_2CO_3 で乾燥し、ろ過しそして次に回転エバポレーターで乾燥し油状シロップ約2.0gを得た。それをTLC級シリカゲル100gのカラムを用い、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (100/5/2)で溶出して精製した。所望の成分を含む分画を合わせ、次いで回転エバポレーターで乾燥し、上記式AAの所望の物質約540mgを得た。

工程B

水性48%HBr 10mL中上記式AAの化合物480mgを6.5時間攪拌しながら130°Cで加熱した。混合物を氷水100mL中に注ぎ、pHを NaHCO_3 で約8に調整した。混合物を CH_2Cl_2 40mLで2回抽出した。合わせた乾燥抽出物を回転エバポレーターで蒸発し橙色ガム状物質290mgを得た。それをTLC級シリカゲル30gを用い、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (50/3/1)で溶出して精製した。所望の成分

を含む分画を回転エバポレーターで蒸発した残留物をエーテル30mL中に溶解し、ゆっくりと約5mLになるまで蒸発させた。製造された固体をろ過し、90°Cで5時間乾燥し、上記式AAの化合物75mgを得た、m.p. 155~157°C。

製造例6Eのビペリジンの代わりに下記表4の第1欄に記載した反応体を用い、上記製造例6Eと実施例6に記載したのと基本的に同一の方法で、表4の第2欄に記載した化合物も合成した。

表4

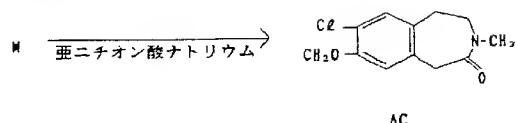
生成物

反応体	$\xrightarrow{\text{R}' =}$
$\text{Li}-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	$\text{-N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}_3$
$\text{Li}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}^*$	$\text{-C}\equiv\text{C}-\text{Ph}^*$
$\text{Li}-\text{C}\equiv\text{CH}$	$\text{-C}\equiv\text{CH}$
$\text{Li}-\text{C}_6\text{H}_5\text{N}-\text{CH}_3$	$\text{-C}_6\text{H}_5\text{N}-\text{CH}_3$
$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{-OCH}_2\text{CF}_3$

* Ph* フェニル

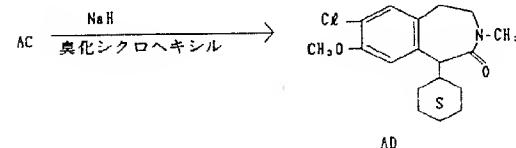
製造例7

工程A



DMFと水それぞれ20mL中亞ニチオニ酸ナトリウム1.75g、
NaHCO₃ 4.0gおよび製造例6Dに記載したようにして製造
した式Wの化合物1.40gの混合物を室温で1.5時間攪拌した。水
200mLを攪拌しながら添加した。混合物をろ過し、固体を分
離し水で洗浄し、固体約1.09gを得た。これを、アセトニトリル
から再結晶し、式ACの所望の化合物少量を得た。
m.p.
117~118°C。アセトニトリル再結晶からのろ液は、式
ACの精製化合物950mg以下を与えた。

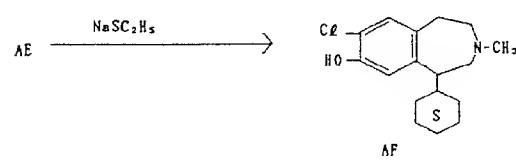
工程B



窒素雰囲気下、NaBH₄(876mg, 60%油分散液)をTHF/DMF
(10:1) 150mL中式ACの化合物(2.5g)の溶液に室温で加

一率を回転エバボレーターで50~60°Cで留去し、残りの水
性部分を氷水100mLで希釈した。混合物を10%NaOH溶
液で約pH8にし、CH₂Cl₂ 100mLずつで2回抽出した。合
わせた抽出液をMgSO₄で乾燥し、蒸留して、上記式AEの化
合物1.26gを油状物として得た。

工程B



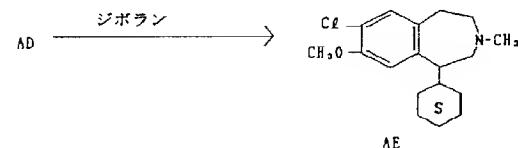
ジメチルホルムアミド(DMF)6mL中上記式AEのシクロヘ
キシリ化合物(1.2g)の溶液を、エタンチオール1.4mLと鉛油中
60%水素化ナトリウム757mgから調製したナトリウムチオ
エトキシドの溶液に加えた。反応混合物を油浴中120°Cで4
時間加熱し、冷却し、氷水100mLで希釈し、ヘキサン50mL
で洗浄した。5%HClを分離した水性層に加え、pHを7.5~8
に調整した。混合物をCH₂Cl₂ 200mLずつで2回抽出し、
合わせた抽出物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、蒸留して油状物
を得た。これを高真空中で乾燥した。油状物を部分的に結晶化
し、エーテル-石油エーテルから再結晶し、上記式AFの生成
物454mgを得た。m.p. 144~147°C。

上記製造例7Bの奥化シクロヘキシリの代わりに下記表5の

えた。THF/DMF(10mL)中奥化シクロヘキシリ(1.5mL)の溶
液を、滴下漏斗を用いて上記混合物に加えた。混合物を油浴で
80°Cに加熱した。2時間後、反応は終了した。溶媒を回転エ
バボレーターで40°Cで除去し(ポンプに連結)、残留物を氷水
200mLで速やかに希釈した。得られる混合物をCH₂Cl₂
200mLで抽出し、CH₂Cl₂抽出層を分離し、MgSO₄で乾
燥した。CH₂Cl₂層を回転エバボレーターで蒸留して、非晶
質固体3gを得た。これを、溶離剤として酢酸エチル/ヘキサン
(40:60)を用いキーゼルゲル60G(Kieselgel 60G)
でクロマトグラフィーを行い、式ADの生成物約1.54gを得た。

実施例7

工程A



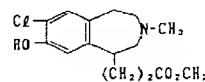
製造例7Bに記載したようにして製造した式ADの化合物
(1.53g)、乾燥THF(50mL)およびジボラン(THF中1M溶液
16mL)を2時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、
H₂O 5mLを注意して加えた。溶媒を回転エバボレーターで約
30°Cで蒸留した。エタノール(100mL)と4N HCl 25mLを
残留物に加え、この混合物を蒸氣浴で1.5時間還流した。エタノ

ルを回転エバボレーターで50~60°Cで留去し、残りの水
性部分を氷水100mLで希釈した。混合物を10%NaOH溶
液で約pH8にし、CH₂Cl₂ 100mLずつで2回抽出した。合
わせた抽出液をMgSO₄で乾燥し、蒸留して、上記式AEの化
合物1.26gを油状物として得た。

表 5

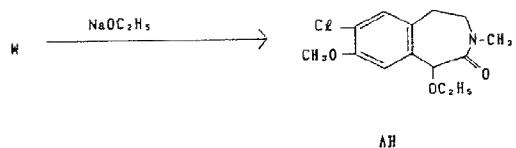
反応体	R ¹ =	m.p.
	-	170~190°C (HCl)

製造例7Bの方法において奥化シクロヘキシリの代わりに
CH₂=CH-CO₂CH₃を用い、製造例7Bと実施例7に記
載したのと基本的に同一の方法で、下記の化合物AGも製造す
ることができる。



製造例8

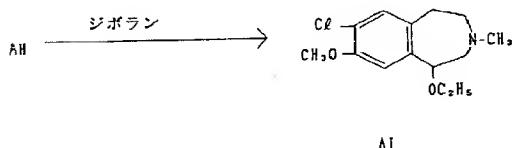
特表平2-502723(19)



無水エタノール 30 ml 中ナトリウムエトキシドの溶液を、ナトリウム 253 mg を用いて調製し、製造例 6D に記載したようにして製造した式 W の化合物 (2.75 g) をその溶液に加え、そして反応混合物を還流下に 3 時間加熱した。混合物を回転エバボレーターで乾燥した。残留物を H₂O と C₂H₅Cl 5 ml ずつで処理した。C₂H₅Cl 画分を MgSO₄ で乾燥し、乾燥するまで濃縮し、固体残留物 2.50 g を得た。これをアセトニトリル 1.5 ml から再結晶し、上記式 AH の化合物約 780 mg を得た。
m.p. 106 ~ 108 °C.

実施例 8

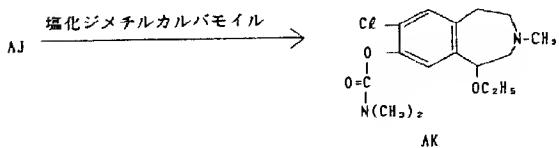
工程 A



T HF 20 ml 中製造例 8 に記載したようにして製造した式

残留物を TLC 級シリカゲル 50 g のカラムを用い、C₂H₅Cl / C₂H₅OH / NH₄OH (50/2.5/1) で溶出し、精製した。所望の成分を含む分画を合わせ、回転エバボレーターで蒸留して乾燥させ、上記式 AJ の粗生成物である粘性残留物約 800 mg を得た。化合物をわずかに過剰の乾燥 HCl でエーテル性溶液中で塩酸塩に変換した。得られる塩をろ過し、真空中で乾燥し、塩酸塩を得た。
m.p. 235 ~ 236 °C (分解)。

実施例 9

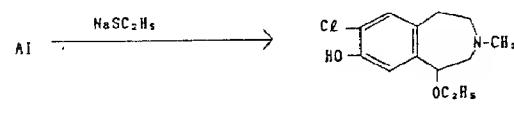


乾燥ジメトキシエタン 20 ml 中実施例 8 に記載したようにして製造した式 AJ の化合物の塩酸塩 0.8 g (2.7 ミリモル) の懸濁液を NaH (6.0% 油中分散液) 210 mg を攪拌しながら少しずつ加えた。ガスの発生が止まったら (約 10 分)、ジメトキシエタン 1.0 ml 中塩化ジメチルカルバミルの溶液 (0.290 g, 0.248 ml, 2.7 ミリモル) を加え、混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで 50 °C で 3 時間加熱した。

反応混合物をろ過し (0.32 g の固体、理論的には NaCl が得られた)、ほぼ乾燥するまで蒸留した。エーテルと希 NaOH を加えた。相を分離した。エーテル相をブライインで洗浄し、

AH の化合物 775 mg の溶液を、ジボラン / THF (1.06 ml) 1.5 ml に攪拌しながら加えた。混合物を 5.5 時間以上還流下で加熱し蒸留して乾燥した。残留物を 4 N HCl 1.5 ml で処理し、蒸気浴で 30 分間攪拌しながら加熱した。その HCl 混合物を H₂O 20 ml で希釈し、冷却し、次いで NaOH で塩基性にした。この混合物をエーテル 50 ml で抽出した。エーテルを回転エバボレーターで留去し、油状シロップ 450 mg を得た。これは NMR によって確認したところ、上記式 AI の粗生成物であった。

工程 B



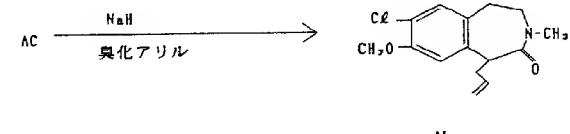
NaSC₂H₅ を、DMF 30 ml 中エタンチオール 3.0 ml と NaH (油中 6.0%) 1.50 g により DMF 中に調製した。この溶液 4 g に、DMF 2 ml 中上記式 AI の化合物 1.20 g の溶液を加えた。混合物を油浴で 130 ~ 140 °C で 4 時間加熱し、室温に冷却し、水 150 ml 中に注いた。酢酸を滴加し pH を約 8 に調整した。混合物を C₂H₅Cl 30 ml で 2 回抽出した。C₂H₅Cl 層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、約 4 ~ 5 ml になるまで回転エバボレーターで蒸留し、10 mm, 90 °C で乾燥するまで蒸留した。

MgSO₄ で乾燥し、脱色し (Darco and Florisil)、濃縮しガム 0.9 g (NMR によって確認された通り式 AK の化合物) を得た。

上記式 AK のガム状物質 (0.9 g) をエーテル中に溶解し、わずかに過剰のエーテル性 HCl で処理しそれからろ過した。水中の固体を分離し、すぐにアセトニトリル約 20 ml に再溶解し、エーテル約 1.0 ml で希釈し、冷却し、ろ過し、塩酸塩として上記の式 AK の所望の化合物 520 mg を得た。
m.p. 199 ~ 202 °C.

製造例 10

工程 A

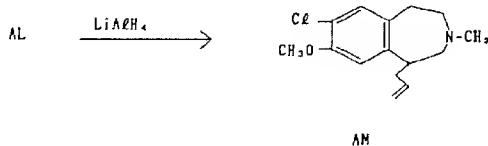


水素化ナトリウム (1.16 g, 60% 油分散液) を、窒素雰囲気下、室温で THF / DMF (10:1) 3.5 ml 中式 AC の化合物 (3.5 g, 製造例 7A に記載したようにして製造) の溶液に加えた。THF / DMF (10:1) 1.0 ml 中臭化アリルの溶液 1.4 ml をシリジンから加え、混合物を 50 °C で 0.5 時間加熱し、次に 65 °C で 1 時間加熱した。溶媒を回転エバボレーターで 40 °C で留去し、水 200 ml を速やかに残留物に加えた。得られる混合物

を CH_2Cl_2 150mL 2部で抽出し、合わせた抽出物を水50mLで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。 CH_2Cl_2 抽出物を回転エバボレーターで蒸留し、油状物3.6gを得た。酢酸エチル/ヘキサン混合物(40:60)からの再結晶により式A-Lの生成物2.8gを得た。

実施例10

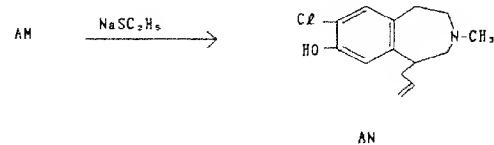
工程A



THF 30mL中製造例10に記載したようにして製造した化合物A-L(2.8g)の溶液を、THF 50mL中LiAlH₄(1.1g)の懸濁液に室温で加えた。1時間後、薄層クロマトグラフィーによって反応が完了したことが示された。得られた反応混合物に、水1.1mL、15% NaOH 1.1mL、そして次に水3.3mLを加えた。沈殿をろ取り、THFを回転エバボレーターで留去し、次に水200mLを残留物に加えた。混合物を CH_2Cl_2 150mL 2部で抽出し、合わせた抽出物を水75mLで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。乾燥した CH_2Cl_2 層を回転エバボレーターで蒸留して、油状物を得た。これを溶離剤として酢酸エチルとヘキサンの混合物(1:1)を用いるシリカカラムでクロマトグラフィー

を行い、所望の生成物AMを油状物(1.52g)として得た。

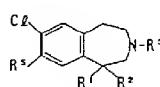
工程B



NaSC_2H_5 を NaH (60%油分散液) 0.89g(1回分)を DMF 20mL中エタンチオール1.6mLの氷冷溶液に加えた。反応混合物を15分間放置し、DMF 30mL中式AMの化合物1.45gの溶液を混合物に注入した。得られる反応混合物を油浴で2時間120°Cで加熱し、室温に冷却し、水400mLを加えた。生成混合物のpHを H_2SO_4 で1に調整し、混合物をジエチルエーテル150mLで1回抽出し、次に固体 NaHCO_3 で塩基性にし pH 8にした。混合物を酢酸エチル150mL 2部で抽出し、合わせた抽出物を MgSO_4 で乾燥し、蒸留し、油状物(840mg)を得た。油状物を溶離剤として酢酸エチル:ヘキサン(1:1)を用いるシリカカラムでクロマトグラフィーを行い、生成物440mgを得た。これを酢酸エチル/ヘキサン混合物から再結晶し、所望の生成物AN 310mg(m.p. 141~143°C)を得た。

以上の実施例に記載した方法を用い、以下の表6に記載した一般式Iの化合物を製造することができる。

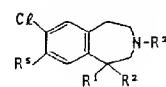
表6



化合物

No.	R5	R1	R2	R3	m.p. °C
1	HO-	=CHC ₆ H ₅	-CH ₃		190-193
2	HO-	-OC ₆ H ₅	-H	-CH ₃	180-182
					(マレイン酸塩)
3	RO-	1-イミダゾリル	-H	-CH ₃	184-185
4	HO	OCH ₂ C ₆ H ₅	-H	-CH ₃	153-155
5	RO	NHC ₆ H ₅	-H	-CR ₃	193-194
6	HO	O(CH ₂) ₂ Ph	-H	-CH ₃	140-145
7	HO	シクロヘキシル	-H	-CH ₃	164-166
8	HO	1-ビロリル	-H	-CH ₃	162-163
9	H ₂ N	シクロヘキシル	-H	-CH ₃	
10	Me ₂ NCO ₂	シクロヘキシル	-R	-CH ₃	112-115
11	HO	CR ₂ -シクロヘキシル	-H	-CR ₃	
12	HO	プロパルギル	-H	-CH ₃	150-170 (非晶質)
13	HO	アリル	-R	-CR ₃	141-143
14	HO	-(CH ₂) ₄ -	-CH ₃		155-158
15	t-BuCO ₂	シクロヘキシル	-H	-CH ₃	110-112
16	C ₆ H ₅ CO ₂	シクロヘキシル	-H	-CH ₃	>300(HCl)
17	EtOCO ₂	シクロヘキシル	-H	-CH ₃	
18	CH ₃ CO ₂	アリル	-H	-CH ₃	180-181(HCl)
19	CH ₃ CO ₂	シクロヘキシル	-H	-CH ₃	
20	n-PrCO ₂	アリル	-H	-CH ₃	
21	RO	3,3-(Me) ₂ -アリル	-H	-CH ₃	142-144 (マレイン酸)
22	RO	アリル	-H	-CH ₃	183-185

表6(続き)



化合物

No.	R5	R1	R2	R3	m.p. °C
23	i-PrCO ₂	アリル	-H	-CH ₃	232-234(HCl)
24	RO	2-Meアリル	-H	-CH ₃	174-175
25	MeOCH ₂ CO ₂	アリル	-H	-CH ₃	190-192(HCl)
26	CH ₃ CO ₂	3,3-ジMe-2-	-H	-CH ₃	180-183 (分解)(HCl)
27	POM*	アリル	-H	-CH ₃	156-159(HCl)
28	HO	2-ブテニル	-H	-CH ₃	(シス+トランス)
29	HO	シクロプロ	-H	-CH ₃	ビルメチル
30	PhCO ₂ CH ₂ O	アリル	-H	-CH ₃	
31	4-iPrPhNHCO ₂	アリル	-H	-CH ₃	
32	4-EtOPhNHCO ₂	アリル	-H	-CH ₃	

* POM = t-BuCOOCH₂O

本発明は上記の特定な具体例と関連して記載されているが、当分野で習熟した者には、種々の代用、修飾、変更が可能であることが明らかであろう。そのような全ての代用、修飾および変更は本発明の精神および範囲内に入ることが意図されている。

補正書の翻訳文提出書
(特許法第184条の8)

平成元年9月26日 適

特許庁長官 吉田文毅 殿

1. 特許出願の表示

PCT/US88/00899

2. 発明の名称

置換ベンゾアゼビン、それらの製法およびそれらを含有する医薬組成物

3. 特許出願人

住所 アメリカ合衆国ニュージャージー州07033、ケニルワース、
ギャロッピング・ヒル・ロード 2000

名称 シェリング・コーポレーション

4. 代理人

住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大手町ビル 206区
電話 (270) 6641~6646
氏名 (270) 弁理士湯浅恭三

5. 補正書の提出日

平成元年3月10日



6. 添付書類の目録

(1) 補正書の翻訳文

1通

方
式
審
査

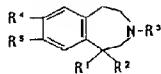
R'はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキルまたはシクロアルケニルアルキルを表わし;
各R'は独立にH、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アラルキルまたはアリールを表わし;
R''は、H、-C(OR')₂または-C(ON(R'))₂を表わし;
R'''はアルキル、アラルキルまたはアリールを表わし;
Xは-O-または-S-を表わし;
pは0または1を表わし;
YはNまたはCHを表わし;
ZはCH₂(YがCHを表わさない場合)またはNR'を表わし;そして
pおよびqはそれぞれ独立に整数1~3を表わす(pとqの和は1~5であり、そしてYがNでありかつZがNR'であるとき、pとqはともに1を表わさない);
またはその薬学的に受容される塩類。

2. (補正後) R'が-XR', -CH₂R', シクロアルキルまたはシクロアルケニル(ここで、Xは-O-または-S-を表わし; R'はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、ハロアルキルまたはアルコキシアルキルを表わし、そしてR'はシクロアルキル、シクロアルケニルまたはアルコキシアルキルを表わす)を表わす請求の範囲第1項記載の化合物。

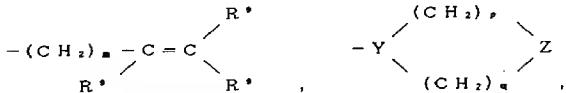
3. R'がシクロヘキシルまたはシクロヘキセニルを表わす請求の範囲第2項記載の化合物。

請求の範囲

1. (補正後) 構造式Iの化合物



I

(式中、R'は-XR', -CH₂R', シクロアルキル、シクロアルケニル、

またはピロリルを表わし;

R'は-Hを表わし、またはR'1とR'2は一緒になってアルカンジイルを表わし;

R'3はHまたはアルキルを表わし;

R'4はH、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシを表わし;

R'5は-O-OR', -N(R')₂または-O-C(R')₂、OC(OR')₂を表わし;

R'6はH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキルまたはアルコキシアルキルを表わし;

R'7は-Hまたはアルキルを表わし;

4. R'が-(CH₂)_n-C(=C(R'2))C(R')-またはピロリル

(ここで、nは1であり、そしてR'は水素またはアルキルを表わす)を表わす請求の範囲第1項記載の化合物。

5. (補正後) R'が-C(=O)-を表わす請求の範囲第1~4項のいずれか記載の化合物。

6. R'がハロゲン、好ましくはクロルを表わし、そしてR'が-OH、-OCO-、R'または-O-C(R')₂、OC(OR')₂ (ここで、R'はアルキル、アルコキシまたはアルコキシアルキルを表わし、R'7は水素を表わし、そしてR'7はアルキルを表わす)を表わす請求の範囲第1~5項のいずれか記載の化合物。

7. (補正後) 前記化合物は、

8-クロロ-5-メトキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、

8-クロロ-5-エトキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、

8-クロロ-5-エチルチオ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、

7-クロロ-8-ジメチルカルバモイル-1-エトキシメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、

8-クロロ-3-メチル-5-(1-ビペリジニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、

8-クロロ-5-シクロヘキシリ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、
8-クロロ-5-シクロヘキシリオキシリ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、
8-クロロ-5-(2-シクロヘキセニル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、
8-クロロ-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、
8-クロロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、
8-クロロ-5-ベンジルオキシリ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、
8-クロロ-5-(フェネチルオキシ)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、
8-クロロ-5-(1-ピロリル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン-7-オール、
8-クロロ-7-ヒドロキシリ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロースピロ[1H-3-ベンゾアゼビン-5,5'-シクロヘキサン]、
8-クロロ-7-(エトキシ-ホルミルオキシ)-5-シクロヘキシリ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-

3-ベンゾアゼビン、

8-クロロ-7-(イソプロピル-ホルミルオキシ)-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン、

8-クロロ-7-(メトキシ-アセトキシ)-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン、

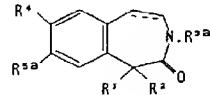
8-クロロ-7-(3-メチル-2-ブテンイル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン、

8-クロロ-7-(t-ブチルオキシ-メトキシ)-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼビン、

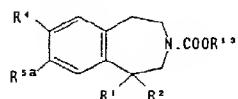
および薬学的に受容しうるこれらの塩類
から選ばれる請求の範囲第1項記載の化合物。

8. 以下の方法AからE:

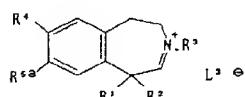
A: 下記式のカルボニル化合物の還元:



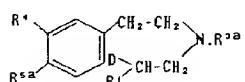
B: 下記式のエステルの還元:



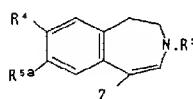
C: 下記式の塩の二重結合を還元:



D: HDの脱離およびアゼビン環の形成を伴う下記式の化合物の分子内縮合:



E: 下記式の化合物のオレフィン二重結合の還元:



(ここで、前記式においてアゼビン環内の点線は、任意に二重結合を表わし、R¹, R², R³, R⁴およびR⁵は請求の範囲第1項で定義した通りであり、R⁵⁺はR⁵またはCOOR¹⁺であり、R⁵⁻は請求の範囲第1項で定義した通りのR⁵であるかまたはアルコキシであり、L³⁺はアニオンであり、ハロ酸またはスルホン酸由來のアニオンが好適であり、Dはアゼビン環の形成に伴いDHとして脱離されうる反応基であり、そしてZはR¹またはR²である)

から選ばれる方法から成り、

前記工程の後に所望により、以下の1以上の工程を行う:

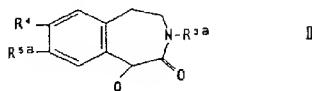
- (i) 硝素原子位に存在する保護基の除去、
- (ii) R¹が水素である場合に窒素原子位に、アルキル、アリルまたはシクロプロピルであるR¹を導入するためのアルキル化、
- (iii) R¹が-OHでありそしてR²が-Hである場合に、対応するエーテルまたはオールを得るためのR¹のエーテル化またはチオエーテル化、
- (iv) R¹が-OHである場合に、R⁵のエステル化、
- (v) R¹が-Hである場合に、R¹のハロゲン化、
- (vi) R¹が-Hである場合に、R¹のヒドロキシメチル化、続いて導入されたヒドロキシメチル基をメチルに還元、そしてR⁵⁻がアルコキシである場合、前記任意工程の前または後にR⁵⁻の脱アルキル化、

このようにして得られた式Iの化合物を、遊離形または薬学的に受容される塩の形で単離する、請求の範囲第1項に記載の

特表平2-502723(23)

式Ⅰの化合物の製造方法。

9. 式Ⅱの化合物：



(式中、QはH、ハロまたは-O-SO₂R¹（ここで、R¹はC₁H₂、C₂F₅、フェニルまたはトリルである）を表わし；

R^{2a}はH、アルキル、アリル、シクロプロピルメチルまたはCOOR¹⁴（ここで、R¹⁴はアルキル、アリール、アラルキルまたはハロアルキルである）を表わし；

R⁴はH、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシを表わし；

R^{3a}は-OR¹⁰、-N(R¹¹)₂、-OC(R¹²)₂、-OCOR¹³またはアルコキシ（ここで、R¹²はそれ自身独立にH、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アラルキルまたはアリールを表わし；

R¹⁰はH、-COR¹⁴または-CO-N(R¹¹)₂を表わし；そして

R¹¹はアルキル、アラルキルまたはアリールを表わす）を表わす；

またはその薬学的に受容される塩。

10. 活性成分としての請求の範囲第1～7項のいずれかに記載の化合物と、薬学的に受容される担体とから成る医薬組成物。

1.1. 精神病もしくはうつ病の治療用または無痛処置用特に抗精神病薬としての医薬組成物を製造するための請求の範囲第1～7項のいずれか1項記載の化合物の使用。

1.2. 以下の方法(a)から(c)：

(a) 抗精神病薬として有効量の請求の範囲第1項記載の化合物を哺乳動物に投与することによって哺乳動物の精神病を治療する。

(b) 抗うつ薬として有効量の請求の範囲第1項記載の化合物を哺乳動物に投与することによって哺乳動物のうつ病を治療する。および

(c) 無痛有効量の請求の範囲第1項記載の化合物を哺乳動物に投与することによって哺乳動物を無痛にする。の1つから選ばれた治療方法。

国際調査報告		
International Application No. PCT/US 88/00895		
I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (General classification number, if any, and IPC)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC IPC: C 07 D 223/16; C 07 D 403/04; A 61 K 31/55		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched:		
Classification System I Classification Symbols		
IPC ⁴	C 07 D 223/00; C 07 D 403/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched?		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*		
Category - I: Other Document, II: own Invention, where appropriate, of the relevant passages. II: Reference to Claim No. *		
X, Y	GB, A, 1268243 (WALLACE & TIERNAN) 22 March 1972, see the whole document --	1-11
Y	EP, A, 0096838 (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS) 28 December 1983, see the whole document cited in the application --	1-11
Y	EP, A, 0200455 (NOVO INDUSTRI) 5 November 1986, see the whole document --	1-11
Y	DE, A, 1934150 (PENNWALT CORP.) 15 January 1970, see the whole document -----	1-11
<small>* Some categories of other documents: "A" document published prior to the date on which it was considered to be of particular relevance "B" other documents that submitted on or after the international filing date, but before the priority date, which were not filed for examination or other special reason (as specified) "C" document which may throw doubt on priority (claim(s)) or which may affect the examination of the application for any other reason "D" document relating to an oral disallowance, see, opposition or reexamination proceedings "E" document published prior to the international filing date but after the priority date claiming</small>		
IV. CERTIFICATION		
Over of the Actual Completion of the International Search 14th July 1988	Date of Mailing of the International Search Report 3 AUG 1988	
International Searching Authority EUROPEAN PATENT OFFICE	Signature of Authorized Officer M. VAN MOL	

International Application No. PCT/US 88/00895	
FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET	
<small>V. OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE*</small> <small>The International Search Report has not been extracted in respect of certain claims under Article 17(2)(a) or the following reasons:</small> <input checked="" type="checkbox"/> Claim number 12... because they relate to subject matter not required to be searched by the Authority, namely: <small>See PCT Rule 39.1(iv): Methods for treatment of the human or animal body by means of surgery or therapy, as well as diagnostic methods.</small> <input type="checkbox"/> Claim numbers _____, because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International search can be carried out, specifically: <small>-----</small> <input type="checkbox"/> Claim numbers _____, because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 4.4(d).	
<small>VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING*</small> <small>This International Searching Authority found multiple inventions in the International application as follows:</small>	
<small>1. <input type="checkbox"/> As all requested additional search fees were timely paid by the applicant, the International search report covers all searchable claims of the International application.</small> <small>2. <input type="checkbox"/> All or some of the requested additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims of the International application for which fees were paid, specifically claim(s):</small> <small>3. <input type="checkbox"/> No requested additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claim(s) it is covered by claim number(s):</small> <small>4. <input type="checkbox"/> All searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not make payment of any additional fee.</small> <small>Remarks on Patent:</small> <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by sufficient fees. <input type="checkbox"/> No patent accompanied the payment of additional search fees.	

Form PCT/ISA/716 (second sheet) (January 1988)

国際調査報告

US 68CC699
SA 21777

The priority date of the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
 The numbers are as confirmed in the European Patent Office EPO for on 22/07/88.
 The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB-A- 1268243	22-03-72	CA-A- 974989 US-A- 4233217	23-09-75 11-11-80
EP-A- 0096838	28-12-83	JP-A- 59005165 AU-A- 1576483 CA-A- 1214460 AU-B- 570920	12-01-84 22-12-83 25-11-86 31-03-88
EP-A- 0200455	05-11-86	JP-A- 61242966 AU-A- 5642686 US-A- 4751222	07-11-86 30-10-86 14-06-88
DE-A- 1934150	15-01-70	NL-A- 6910490 LU-A- 59069 FR-A- 2012669 BE-A- 735824	13-01-70 15-01-70 20-03-70 09-01-70

For more details about this source : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/88

第1頁の続き

⑤Int. Cl. 5 識別記号 庁内整理番号
 A 61 K 31/55 AAN 7375-4C
 C 07 D 403/04 521/00 7451-4C

⑥発明者 チヤン, ウエイ・ケイ

アメリカ合衆国ニュージャージー州07039, リビングストン, ウエスト・セダー・ストリート 63

⑥発明者 ピーターズ, マジョリエ

アメリカ合衆国ジョージア州31522, セント・サイモンズ・アイランド, マロリー・ストリート 850, アパートメント イー16